

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

791

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Pierre GRÜNFELD

né le 6 Janvier 1939, à PARIS XXe

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA CIRCULATION MEDULLAIRE RENALE

Président : M. Jean HAMBURGER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Pierre GRÜNFELD

né le 6 Janvier 1939, à PARIS XXe

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



LA CIRCULATION MEDULLAIRE RENALE

Président : M. Jean HAMBURGER, Professeur

THÈSE

ANNÉE 1922

PAR

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée par

M. J.

Docteur en Médecine

et de Pharmacie

à la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



LA CIRCULATION EST DÉCLARÉE TERMINÉE

Président : M. Jean HAMBUROIS, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	YOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (G.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM.
Thérapeutique	N...
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)
	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Médecine	RICHET (G.)
	LE BEAU (J.)
Néphrologie	LHERMITTE F.
Neuro-chirurgie	PICHOT (P.)
Neurologie	MADURO (R.)
Neuro-psychiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
Oto-Rhino-Laryngologie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pédiatrie	MEYER (A.)
	DELBARRE (F.)
Pneumo-Phtisiologie	
Rhumatologie	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ MMes DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), MMes DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER
Professeur de Clinique Néphrologique
Médecin de l'Hôpital Necker

qui a bien voulu m'accueillir
dans son service

Qu'il trouve ici l'expression
de ma gratitude et de ma
respectueuse admiration

A Monsieur le Professeur Agrégé Henry DUCROT
Médecin des Hôpitaux

qui a accepté de m'initier à
l'Hémodynamique rénale

En témoignage de mon respectueux
attachement.

A Monsieur le Professeur Jean CROSNIER
Médecin de l'Hôpital Necker

Qu'il soit assuré de ma
reconnaissance pour son
enseignement clinique, et de
mon respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Philippe MERY

Sa rigueur m'est un exemple.

Qu'il soit remercié pour ses
conseils amicaux.

A Monsieur le Professeur René FAUVERT
Professeur de Biologie médicale
Médecin de l'Hôpital Beaujon

Les treize mois passés dans son
Service m'ont paru trop courts.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Pierre BENHAMOU

Je n'oublierai ni sa passion, ni son
extraordinaire ouverture d'esprit,
ni l'équipe qu'il anime.

A Monsieur le Professeur Fred SIGUIER
Médecin de l'Hôpital Cochin

dont la médecine est pour moi
un modèle.

A Monsieur le Médecin-Général Henri BAYLON
Professeur du Val-de-Grâce

Je lui dois mon orientation
vers la Néphrologie.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. LAURENT

A Monsieur le Docteur J. HINGLAIS

A Monsieur le Docteur S. SEROUSSI

Qui ont eu la patience de
tolérer amicalement mon
ignorance.

PLAN

<u>Données anatomiques</u>	p. 3
1. Les glomérules juxta-médullaires	3
2. Les vasa-recta	6
3. Les artères médullaires qui ne sont pas post-glomérulaires	9
4. Les vaisseaux lymphatiques médullaires	9
5. L'innervation médullaire	10
<u>Données générales sur la circulation sanguine médullaire rénale</u>	11
1. L'hématocrite médullaire	11
2. Le volume vasculaire médullaire	12
3. La pression dans les vaisseaux médullaires	13
4. Les temps de passage médullaire	14
5. Rapports entre la circulation sanguine et le métabolisme médullaires	14
6. L'autorégulation du flux sanguin médullaire rénal (FMR)	15
<u>Place de la circulation sanguine médullaire rénale dans la théorie du contre-courant. Apports des microponctions des vasa recta</u>	17
1. Les microponctions des vasa recta	17
2. Les vasa recta fonctionnent comme un système d'échange d'eau par contre-courant	18
3. Les vasa recta pourraient fonctionner comme un système de multiplication par contre-courant dont l'effet élémentaire serait la pression hydrostatique	21
4. Toute variation du FMR est la source potentielle d'une modification de la concentration des urines	22

5. Les échanges de sodium entre les vasa recta et les tubes dans la médullaire rénale	p.24
---	------

<u>Méthodes de mesure du FMR</u>	27
----------------------------------	----

Considérations générales	
--------------------------	--

I. La méthode utilisant la clearance (C_{PAH}) et le coefficient d'extraction (E_{PAH}) du PAH	29
--	----

Remarques critiques.	
----------------------	--

II. Les méthodes utilisant la courbe de dilution d'un indicateur	31
--	----

Remarques méthodologiques	
---------------------------	--

1. La méthode de KRAMER et coll.	34
----------------------------------	----

2. Les courbes de dilution obtenues après cathétérisme de l'artère et de la veine rénale chez l'homme et chez l'animal	34
--	----

III. Les méthodes utilisant le "lavage" d'un gaz inerte	40
---	----

IV. Les méthodes de thermodilution	50
------------------------------------	----

V. Les méthodes nécessitant le sacrifice de l'animal	51
--	----

<u>Les variations du FMR</u>	
------------------------------	--

I. Le FMR varie dans certaines situations physiologiques ou expérimentales	51
II. Le FMR varie sous l'influence de substances vaso-actives	56
III. Le FMR pourrait varier dans certaines circonstances pathologiques	58

<u>Conclusions</u>	
--------------------	--

<u>Bibliographie</u>	
----------------------	--

L'étude de la circulation médullaire rénale offre un intérêt tout particulier depuis qu'est admise la théorie du contre-courant proposée par KUHN, WIRZ et HARGITAY et appliquée à la formation de l'urine (243).

Les documents concernant la circulation médullaire sont tout d'abord anatomiques: TRUETA et coll. présentent en 1947, la première étude d'ensemble sur la vascularisation médullaire rénale ; la plupart de leurs constatations anatomiques ont été par la suite confirmées mais les interprétations physiologiques et physiopathologiques qu'ils en tirent peuvent être aujourd'hui contestées (227).

Il faut attendre les premiers travaux du groupe de KRAMER en 1960 pour voir naître la première méthode hémodynamique qui permette de mesurer avec certitude le flux sanguin médullaire (94). En 1963, le groupe de BARGER (218) applique à la circulation rénale une méthode déjà employée pour d'autres viscères et comportant le "lavage" (wash-out) d'un gaz inerte ; la courbe obtenue permet d'apprécier la distribution intrarénale du flux sanguin, but déjà fixé à leurs recherches par TRUETA et Coll. (227). Cette méthode a l'avantage de pouvoir être utilisée chez l'animal non anesthésié et chez l'homme, mais l'interprétation exacte des courbes obtenues peut prêter à discussion.

La technique de microponction n'a pas manqué d'être appliquée aux vaisseaux médullaires accessibles à la pointe de la paille ; cette étape est marquée par les travaux de GOTTSCHALK et Coll. (68) et d'ULLRICH et Coll. (232).

A partir de ces renseignements morphologiques et fonctionnels, s'est établie une discussion au sujet du rôle de la circulation médullaire rénale dans le mécanisme de formation et de concentration de l'urine. Parallèlement, une variation du flux sanguin médullaire était impliquée dans certaines situations physiologiques et physiopathologiques.

Une étude complète de ces problèmes ne peut se concevoir que dans un exposé d'ensemble de la physiologie rénale. Notre

but est plus limité : nous voudrions d'une part rappeler les données élémentaires anatomiques et physiologiques concernant la circulation médullaire, d'autre part apporter une analyse critique des méthodes de mesure du flux sanguin médullaire. Nous porterons notre attention surtout sur les méthodes applicables à l'homme, en tentant, parmi les nombreux travaux publiés, de distinguer les conclusions indiscutables des interprétations hypothétiques.

DONNEES ANATOMIQUES

TRUETA et Coll. (227) sont les premiers à fournir une description détaillée et complète des vaisseaux de la médullaire rénale. Cependant d'autres avant eux avaient reconnu la disposition particulière des vaisseaux médullaires : BOWMAN dès 1842 (cité in 227), PETER en 1909 (cité in 21), von MOLLENDORFF plus récemment (cité in 227).

L'étude anatomique de la vascularisation médullaire rénale est difficile car les vaisseaux qui irriguent cette région ont une origine avant tout post-glomérulaire et le réseau vasculaire médullaire est long et fragile, composé surtout de capillaires. La technique stéréomicroangiographique utilisée par LJUNGQVIST (122) paraît une des plus satisfaisantes : elle permet un contrôle histologique de la qualité du remplissage et d'éventuels artefacts créés par l'injection qui se fait sur pièce anatomique, à pression faible et croissante (entre 60 et 200 mm Hg) pendant plusieurs heures, ou chez l'animal anesthésié. A l'inverse TRUETA et Coll. (227), dans une méthode de moulages vasculaires obtenus après corrosion, emploient, en cas d'injection artérielle, une pression comprise entre 100 et 600 mm Hg appliquée de façon brutale, pendant 1 à 5 minutes. MOFFAT et FOURMAN préconisent avant l'injection, l'administration de papavérine ; on peut s'interroger sur les effets de cette substance vaso-dilatatrice sur la morphologie vasculaire (138)

1. - La plupart des artères destinées à la médullaire font suite aux artères efférentes des glomérules juxta-médullaires

Le nombre des glomérules juxta-médullaires est diversement apprécié, variable selon les espèces (145) et selon les auteurs au sein d'une même espèce (2 bis, 51, 238) : cette dernière discordance tient surtout à la définition du glomérule juxta-médullaire qui ne doit pas être topographique mais doit dépendre de la destinée de l'artère efférente : un glomérule juxta-médullaire est celui dont l'artère efférente se divise en vaisseaux droits longs, dirigés vers la médullaire ; TRUETA et Coll. ajoutent (p.60) que l'artère efférente doit être de gros calibre (227). Acceptant cette définition restrictive, WEISS et Coll. comptent, chez l'hom-

me, au maximum 4 % de glomérules juxta-médullaires (238) ; GRANBERG et Coll. localisent ces glomérules de part et d'autre de l'artère arquée (70). Chez le lapin, HEGGIE (cité in 227) en compte 15 %, chiffre retrouvé par SMITH (209).

Cette définition du glomérule juxta-médullaire oblige à pratiquer une injection vasculaire aussi complète que possible : ainsi WEISS et Coll. sur plus de 100 reins étudiés, ne retiennent que trois spécimens où le remplissage vasculaire est satisfaisant ; ces auteurs affirment que la plupart des glomérules juxta-médullaires siègent bien dans la région corticale profonde (ou juxta-médullaire), mais que beaucoup de glomérules de cette région ne sont pas des glomérules juxta-médullaires selon les critères définis plus haut (238).

Les glomérules profonds ont certaines particularités morphologiques : ils sont plus volumineux que les glomérules superficiels (1, 139, 162) et la différence est encore plus nette chez les animaux adaptés à la vie désertique (145). TRUETA et Coll. admettent cette distinction chez le lapin mais ils ne la retrouvent pas chez l'homme adulte, contrairement à BOWMAN ; cependant chez le fœtus et le nouveau-né, les glomérules juxta-médullaires sont plus gros, plus vite et mieux formés que les glomérules superficiels (227).

Les tubes proximaux qui naissent de ces glomérules sont plus longs, en dépit de l'absence de pars recta bien individualisée, que les tubes proximaux superficiels, tout au moins chez certains rongeurs désertiques et à un moindre degré chez le rat (139) ; SPERBER (210) associe de même, dans la plupart des espèces, les glomérules les plus gros aux tubes les plus longs, illustrant ainsi la notion d'équilibre fonctionnel glomérulo-tubulaire (26, 139) ; cependant OLIVER et McDOWELL font chez l'homme des constatations inverses (156). Enfin il est bon de rappeler que les tubes profonds ne sont pas accessibles à la microponction.

Une anse de Henle longue succède en règle au tube proximal de ces néphrons (PETER 1909 ; cité in 60) : chez l'homme, selon ADEBAHR, la plupart des glomérules profonds mais non tous, appartiennent à des néphrons à anse longue (1). Dans les espèces animales à faible capacité de concentration des urines, comme *Aplodontia rufa* où le nombre de néphrons à anse longue est très faible (162), presque tous les glomérules profonds sont suivis par des anses de Henle courtes, pénétrant peu dans la médullaire ; néanmoins ces données ne renseignent pas sur le nombre de glomérules juxta-médullaires dans ces espèces. Au contraire chez les animaux à fort pouvoir de concentration, tel *Psammomys obesus* où 100 % des néphrons ont des anses longues (139, 192, 210), ceux-ci ont leur glomérule dans le cortex aussi bien superficiel que profond. Tous les intermédiaires sont possibles entre ces deux extrêmes : chez l'homme, SPERBER (210)

après PETER (1927, cité in 197) compte 10 % de néphrons à anse longue, pourcentage proche de celui des glomérules juxta-médullaires. On ne possède pas de renseignements sur le nombre de vasa recta dans les espèces où tous les néphrons ont des anses longues.

Les artères afférentes des glomérules profonds naissent à angle droit de l'artère interlobulaire : leur trajet est court, leur calibre large et leur paroi épaisse (1). Cependant certaines artères afférentes sont issues des artères arquées et ont une partie de leur trajet parallèle à celles-ci, sur leur flanc médullaire (122). PICARD et CHAMBOST (164) puis ADEBAHR (2) décrivent dans certaines espèces (chien, rat, mais non chez l'homme et le lapin) des valvulo-sphincters musculaires à l'origine des artères afférentes des glomérules juxta-médullaires.

De chaque glomérule juxta-médullaire naissent soit deux artères efférentes (138, 227), soit une artère efférente qui se divise en deux branches : l'une se résout en capillaires périrubulaires pour les régions cortico-médullaire et même médullaire externe (218), l'autre forme le vaisseau droit ou vasa recta (138); une partie du sang juxta-médullaire échappe donc à la médullaire. Ces artères afférentes sont plus grosses que celles des glomérules superficiels ; leur paroi est plus épaisse, riche en fibres musculaires lisses (51, 107) : leur calibre approche celui de l'artère afférente (227). Un manchon musculaire lisse existe sur toute la longueur de l'artère efférente, se prolongeant jusqu'à sa division en vasa recta dans la médullaire externe ; cette donnée anatomique suggère à MOFFAT que la vasoconstriction des artères efférentes juxta-médullaires diminuerait le flux sanguin médullaire et augmenterait la quantité de filtrat délivré aux anses de Henle longues : les résultats d'injection d'hématies marquées à la thioflavine S, chez le rat en restriction hydrique, sont apportés à l'appui de cette thèse (137). Les constatations morphologiques de MUNKACSI et PALKOVITS sont divergentes : chez un rongeur désertique (Jerboa) capturé en saison sèche, ainsi que chez le rat et le singe privés d'eau, ces auteurs remarquent que les glomérules juxta-médullaires et les vasa recta paraissent remplis de sang alors que les glomérules corticaux superficiels semblent ischémiques (145).

Des anastomoses directes entre artères afférente et efférente des glomérules juxta-médullaires ont été décrites par ZLABEK (cité in 122) ; LJUNGQVIST considère ces branches artérielles dont le nombre croît chez l'homme avec l'âge, comme habituelles chez l'adulte. Cette anastomose, si elle est fonctionnelle, pourrait permettre de respecter l'irrigation sanguine médullaire tout en diminuant la quantité de filtrat délivré aux anses de Henle longues. En cas de dégénérescence d'un glomérule juxta-médullaire cette branche reste perméable et continue à assurer la vascularisation médullaire (122). TRUETA et Coll.

sans parler d'anastomose vraie, décrivent une succession comparable de faits anatomiques qu'ils interprètent comme la conséquence de la dégénérescence des glomérules juxta-médullaires et qu'ils rapprochent des vaisseaux abusivement décrits sous le nom d'"arteriolae rectae verae" (227).

Les glomérules juxta-médullaires possèdent un appareil juxta-glomérulaire (1), plus petit et moins bien identifiable que celui des glomérules superficiels (BARGMAN, cité in 1); sa richesse en granulations est moindre (29, 56, 60); selon FRIEDBERG, chez la souris, cette distribution particulière des granulations ne serait achevée qu'entre la 2^e et la 4^e semaine de la vie (61). Après BING et PEART qui étudient des tranches de rein, BROWN et Coll. montrent avec plus de précision que, chez le lapin, le contenu en rénine des glomérules profonds est nul ou très inférieur à celui des glomérules superficiels (29); après constriction prolongée de l'artère rénale, la charge en rénine des glomérules profonds dans le rein ischémié s'élève, sans augmentation parallèle du nombre des granulations (30). Ces données n'ont pas manqué d'être rapprochées du rôle éventuel du système rénine-angiotensine dans l'autorégulation du flux sanguin rénal, et tout spécialement de l'imparfaite autorégulation du flux médullaire (221).

2. - Les vaisseaux droits ou vasa recta font suite aux artères efférentes juxta-médullaires

Ils naissent soit directement de l'artère efférente, soit du plexus sous-cortical (138); une artère efférente se divise en 6 à 12 branches (37, 51) qui se regroupent en faisceaux pour descendre dans la médullaire externe; chaque faisceau contient des branches issues d'artères efférentes différentes; le nombre de vasa recta par faisceau est inégal selon les espèces (241); la branche descendante du vasa recta se perd dans un plexus capillaire au niveau de la médullaire profonde; de ce plexus sort la branche ascendante, si bien qu'il n'existe pas d'anse vasculaire complète et que, dans la papille, les vasa recta ne sont pas individualisés (138, 169).

Ainsi MOFFAT et FOURMAN (138) proposent de distinguer, chez le rat, trois régions médullaires selon l'aspect de leur vascularisation :

a) la région sous-corticale (ou zone externe de la région médullaire externe) est occupée par un réseau capillaire à mailles larges et traversée par les vasa recta ascendants tributaires des veines arquées et interlobulaires; ce réseau est en rapport avec la pars recta des tubes proximaux qui, selon SMITH et MAXWELL (127, 209), serait irriguée par l'intermédiaire des vasa recta.

b) la région médullaire externe (ou zone interne de la région médullaire externe) contient les faisceaux où les vasa recta sont contigus, entourés d'un plexus capillaire dense ; les deux vasa recta, descendant et ascendant sont entourés l'un par l'autre (124) et alternent régulièrement ; le segment large ascendant de l'anse de Henle se situe dans cette région médullaire.

c) dans la région médullaire interne, dont la transition avec la précédente est nette, s'étend un réseau capillaire plus lâche, en contact avec le segment grêle de l'anse de Henle et le tube collecteur (136, 138).

Cette disposition vasculaire n'est que schématique puisqu'elle n'est pas retrouvée chez le porc dont la région médullaire interne est très mince ou chez le castor européen (*Castor fiber*) et le rat du Pacifique (*Aplodontia rufa*) chez qui une région médullaire interne ne peut être reconnue (169, 192). ROLLHAUSER (182) d'autre part conteste l'existence de communication fonctionnelle entre ces trois plexus, isolant en particulier la vascularisation de la médullaire interne et celle de la papille ; pour cet auteur, seuls les vasa recta assurent l'irrigation de la médullaire, alors que MOFFAT pense que le plexus capillaire peut suppléer les vasa recta s'il sont occlus.

Dans la région médullaire externe les vasa recta sont isolés et séparés des tubes voisins, tout spécialement du segment large ascendant des anses de Henle. TRUETA et Coll. (227) décrivent les vasa recta, chez le lapin et dans d'autres espèces, comme regroupés dans des structures côniques à pointe papillaire (p.60), entourées, dans la région médullaire externe, d'une gaine conjonctive retrouvée par THORBURN et Coll. (218). Plusieurs auteurs (124, 138, 218) ont bien montré que les vasa recta n'ont pas de rapports intimes avec les anses de Henle et les tubes collecteurs ; KRIZ précise chez le rat que la plupart des branches descendantes des anses de Henle sont disposées à la périphérie des structures vasculaires, alternant avec les vasa recta ascendants ; les branches ascendantes des anses de Henle sont situées plus à distance de l'axe vasculaire, au contact des tubes collecteurs et au milieu du plexus capillaire (95). BIRTCH et Coll. (20) signalent aussi que de rares branches collatérales destinées au plexus périrubulaire naissent des vasa recta et que la plupart de ceux-ci ne se résolvent en leurs branches terminales qu'à la jonction entre la médullaire externe et interne. Ainsi les vasa recta pourraient être considérés comme une voie directe, traversant la médullaire externe sans l'irriguer ; au contraire, le plexus capillaire médullaire externe, formé de branches issues des artères efférentes juxta-médullaires avant la naissance des vasa recta, assurerait la vascularisation des tubes de cette région et serait en continuité avec le plexus médullaire interne (20, 138, 218).

La taille des vasa recta est inégale puisque le vaisseau descendant apparaît plus petit sur les coupes (124, 209, 227, 241) ; ce fait concorde avec les estimations de MEIER et Coll. qui, utilisant la méthode mise au point par le groupe de KRAMER, concluent que le volume vasculaire descendant ne représente que 37 % du volume vasculaire médullaire (129).

La structure des vasa recta a été précisée par les études en microscopie électronique. Les capillaires médullaires n'ont pas un endothélium uniforme : les uns ont un endothélium continu, haut de 0,2 à 4,7 μ , les autres ont un endothélium fenestré où la couche endothéliale s'aplatit par places pour ne laisser qu'un mince diaphragme entre la lumière vasculaire et la membrane basale ; NOVIKOFF (150) remarque que si le plus souvent le capillaire reste clos, quelques discontinuités vraies peuvent être notées en dehors de tout artefact. Cette distinction entre deux types de capillaires médullaires a été proposée par LONGLEY et Coll. (124) opposant, chez le rat, les branches descendantes à endothélium toujours continu aux branches ascendantes, parfois fenestrées ; de nombreux auteurs ont fait les mêmes constatations morphologiques, dans la médullaire interne et externe, confirmant ou non la corrélation avec le sens du flux (28, 103, 107, 150, 179, 217, 245). Certains de ces travaux (179) concernent le rein humain où la plupart des capillaires médullaires externes sont fenestrés. OSVALDO et LATTA pensent apporter une preuve de l'efficacité du diaphragme tendu le long des fenestrations en montrant que le thorotrast injecté ne sort pas des capillaires médullaires (cité in 107). WILDE et VORBURGER interprètent ces différences de structure comme le support anatomique d'une perméabilité inégale au sodium des deux branches des vasa recta (241). La même interprétation est suggérée par FAARUP et CHRISTENSEN (57) au sujet des capillaires médullaires et des tubes voisins dont les membranes basales seraient différentes.

Les vaisseaux droits dans leur partie toute proximale, à l'origine des faisceaux, sont entourés d'une couche musculaire lisse, souvent incomplète à laquelle font suite des cellules périvasculaires remarquées, après BENSLEY (1929, cité in 136), par de nombreux auteurs (103, 124, 179, 182) et analysées avec plus de précision par MOFFAT (135, 136) : ces cellules interposées entre les vasa recta descendant et ascendant contiennent des fibrilles, ressemblant à des myofibrilles, adjacentes au vasa recta descendant, et des vésicules contiguës au vasa recta ascendant ; MOFFAT évoque la possibilité d'un ajustement local du flux sanguin selon les informations recueillies par ces cellules dans le vasa recta ascendant ou le liquide interstitiel. Plus profondément les cellules périvasculaires disparaissent pour faire place aux cellules interstitielles.

Les nombreux capillaires médullaires dont la surface extérieure d'échange serait supérieure à celle des capillaires corticaux ou des tubes médullaires (96), sont en contact avec les cellules interstitielles, constituant du tissu interstitiel dont l'importance dans la médullaire rénale doit être soulignée (182) : ces cellules dont l'activité sécrétoire reste encore hypothétique, auraient pour NOVIKOFF (150) des rapports privilégiés avec les capillaires papillaires, alors que MUEHRCKE et Coll. (142) leur donnent une répartition plus ubiquitaire.

Dans certaines espèces animales (rat, chien, mouton, opossum), PFEIFFER et Coll. (163) font remarquer que les vaisseaux médullaires pourraient entrer en relation avec des éléments extra-médullaires : chez ces animaux en effet une large zone de contact existe entre l'urine pyélique et la médullaire rénale, externe et interne ; un simple épithélium cubique les sépare et les pyramides médullaires secondaires sont richement vascularisées.

L'idée d'un échange entre l'urine pyélique et les vaisseaux médullaires n'est pas aussi invraisemblable qu'elle peut paraître : MOREL et Coll. (139 bis) en 1959 font une hypothèse analogue, suggérant que l'eau tritiée pourrait diffuser précocement des grosses veines du pédicule rénal à l'urine du bassin.

3. - A côté des vaisseaux post-glomérulaires, quelques artères irriguent directement la médullaire rénale sans avoir traversé de floculus glomérulaire

La part fonctionnelle de ces artères dans la vascularisation médullaire est mal connue : SERRATTO et Coll. (201) montrent qu'après clampage du pédicule rénal, chez le lapin, du sang provient encore à la médullaire à partir des artères capsulaires et urétérales. Les constatations anatomiques laissent à penser que, dans un rein normal, ces vaisseaux ont un rôle réduit (19) ou nul (97). Les artères habituellement décrites naissent, soit du réseau pyélique issu des artères interlobaires, donnant des branches à la papille (122, 138, 197), soit directement des artères arquées ou des artères afférentes juxta-médullaires.

4. - Les données anatomiques concernant les vaisseaux lymphatiques médullaires sont contradictoires

SMITH (209) puis KRIZ (95) ne trouvent aucun lymphatique dans la médullaire rénale ; BELL et Coll. (16 bis) ne parviennent pas à injecter de lymphatiques médullaires et LATTA et Coll. n'en voient pas en microscopie électronique (107). A l'inverse RHODIN compte de nombreux vaisseaux lymphatiques médullaires qu'il distingue des capillaires sanguins par leur absence de fenestration et de membrane basale (179) ; RAWSON (cité in 109) décrit la

jonction de deux réseaux lymphatiques, cortical et médullaire, sur les vaisseaux arqués, et leur anastomose au réseau capsulaire. Malgré ces faits discordants, le rôle de la circulation lymphatique médullaire a été évoqué dans le mécanisme de concentration de l'urine (35).

5. - L'innervation médullaire est mal connue

SELKURT la décrit comme satellite des trajets vasculaires (197). MOFFAT remarque la présence de fibres nerveuses autour des artères efférentes juxta-médullaires et de la partie proximale des vasa recta ; la méthode de SPRIGGS et Coll. ne permet pas de mettre en évidence de fibres adrénérgiques dans la médullaire rénale alors que de telles fibres sont présentes dans le cortex autour des artères arquées et interlobulaires ; la différence d'innervation est rapprochée de l'inégale autorégulation des deux territoires vasculaires (136).

DONNEES GENERALES SUR LA CIRCULATION SANGUINE MEDULLAIRE RENALE

Nous rappellerons dans ce chapitre certaines données élémentaires concernant la circulation médullaire rénale.; nous y ajouterons quelques considérations sur l'autorégulation du flux sanguin médullaire et sur les relations entre la circulation et le métabolisme médullaires.

1. - L'hématocrite médullaire

L'hématocrite tissulaire médullaire est pour la région médullaire interne, de 2,8 ml d'hématies pour 100 g de tissu, soit 0,95 g Hb pour 100 g de tissu (94). En 1961, le groupe de KRAMER publie des résultats plus détaillés : les valeurs pour la médullaire interne sont à peu près, identiques (3,75 ml et 1,3 g pour 100 g de tissu) ; pour la médullaire externe, les valeurs sont légèrement supérieures aux valeurs corticales (10,5 ml d'hématies et 3,6 g Hb pour 100 g de tissu) (231).

L'hématocrite vasculaire médullaire est plus bas que l'hématocrite du sang circulant, mais les méthodes de mesure employées ne sont pas toutes à l'abri des critiques. En utilisant de l'albumine marquée à l'iode et des globules rouges marqués au ^{32}P ou au ^{51}Cr , EMERY et Coll. d'une part, LILIENFIELD et Coll. d'autre part, aboutissent à des résultats discordants : chez le chien l'hématocrite médullaire serait égal pour les premiers à 30 % de l'hématocrite systémique et pour les seconds à 20 % seulement (54, 121). L'explication de cette divergence est simple : elle tient à la diffusion vraisemblablement extra-vasculaire dans la médullaire rénale de l'albumine injectée ; ainsi EMERY et Coll. qui prélèvent le rein 10 minutes après l'injection, obtiennent un hématocrite plus élevé et apparemment plus "réel", que LILIENFIELD et Coll. qui ne le prélèvent qu'à la 60e minute. De toute façon, ces méthodes utilisant l'albumine comme indicateur plasmatique, ont tendance à fournir des chiffres trop bas d'hématocrite, bien que certains (35) refusent d'admettre que l'albumine, dans la papille, diffuse hors des vaisseaux.

Pour OCHWADT, sur une préparation de rein isolé, l'hématocrite médullaire interne représente 35 % de l'hématocrite systémique ; l'hématocrite vasculaire juxta-médullaire, et peut-être médullaire externe, atteint 60 % (153)

L'application de la microponction aux vasa recta devrait permettre une mesure plus sûre de l'hématocrite médullaire. Pour ULLRICH et Coll., le rapport de l'hématocrite papillaire à l'hématocrite systémique chez le hamster est égal à 0,47 ; THURAU et Coll. (220, 225) rapportent des valeurs identiques, comprises entre 0,37 et 0,48. Mais il n'est pas certain que l'hématocrite mesuré soit l'hématocrite vasculaire : cette méthode ne mesure que le rapport des flux de globules rouges et de plasma dans la micropipette et si, par suite de l'effet FAHRAEUS, les hématies pénètrent deux fois plus vite que le plasma dans la micropipette, l'hématocrite mesuré devient le double de l'hématocrite vrai (220).

Le fait que l'hématocrite vasculaire médullaire soit inférieur à l'hématocrite systémique (et à l'hématocrite cortical pratiquement égal à ce dernier) a suscité plusieurs explications. SELKURT fait remarquer que la papille bénéficie d'une double irrigation, par les vasa recta et par les artères spiralées, et que cette disposition anatomique pourrait expliquer, en partie, les variations constatées du taux de l'hématocrite papillaire (197). L'hyperosmolarité médullaire, réduisant le volume globulaire, pourrait rendre compte de l'abaissement de l'hématocrite ; des déformations globulaires ont été observées dans les capillaires médullaires (231, 245). Ce mécanisme, en fait, ne peut être invoqué puisque plus de 50 % des substances osmotiquement actives dans le sang des vasa recta sont représentés par l'urée qui pénètre librement dans les globules rouges (220).

L'hypothèse d'un "écrémage" du sang dans les artères interlobulaires a été proposée par PAPPENHEIMER et KINTER (157 bis) ; s'il est aujourd'hui bien admis que l'écémage ne joue aucun rôle dans l'autorégulation du flux sanguin rénal, il pourrait fournir cependant l'explication de l'abaissement relatif de l'hématocrite médullaire. Rien ne permet d'exclure formellement cette éventualité ; on remarquera néanmoins que le lieu de l'écémage peut être discuté puisque la plupart des travaux montrent que l'hématocrite vasculaire médullaire externe est toujours supérieur à l'hématocrite papillaire, mais non constamment inférieur à l'hématocrite cortical (121, 153, 231).

2.- Le volume vasculaire médullaire

EMERY et Coll. l'estiment à 39,37 ml/100 g de tissu pour la médullaire et à 41,63 ml/100 g de tissu pour la papille ; le volume vasculaire cortical, mesuré selon la même méthode, est de 32,65 ml/100 g de tissu (54).

KRAMER et Coll. obtiennent des chiffres inférieurs, calculant le volume vasculaire à partir de l'hématocrite tissulaire et de l'hématocrite vasculaire, valeur empruntée à EMERY et Coll. (54) ; le volume vasculaire médullaire est ainsi de 20 ml/100 g de tissu, alors que le volume vasculaire cortical atteint 23,1 ml/100 g de tissu (94). DEETJEN et Coll., quatre ans plus tard, confirment ces résultats : les volumes vasculaires sont respectivement de 19,2 ml, 19,2 ml et 22 ml/100 g de tissu pour le cortex, la médullaire externe et la médullaire interne. Pour un rein de 100 g où le cortex représente 70 % du poids, la médullaire externe 20 % et la médullaire interne 10 %, on aboutit aux volumes vasculaires respectifs de 13,5 ml, 3,9 ml et 2,2 ml par rein (47). MEIER et Coll. précisent par ailleurs que le volume vasculaire descendant ne constitue que 37 % du volume vasculaire médullaire (129, 130).

Sur une préparation de rein isolé OCHWADT trouve un volume vasculaire médullaire interne (compartiment III) d'environ 6 ml pour un rein de 100 g (153).

3. - La pression dans les vaisseaux médullaires

THURAU mesure une pression au sommet de l'anse vasculaire, par microponction de 7 mm Hg (220) ; dans les mêmes conditions, la pression la plus élevée enregistrée par ULLRICH et Coll. est de 17 mm Hg (231).

La chute de pression dans le vasa recta descendant est de 6,5 mm Hg par mm de trajet, dans la portion accessible à la microponction chez le hamster doré ; en admettant une variation identique dans les 2/3 non accessibles de l'anse vasculaire, la pression à l'entrée des vasa recta serait de 50 mm Hg (220) ; le même auteur donne ailleurs des chiffres légèrement supérieurs (219). De toute façon, ces valeurs peuvent être remises en question puisqu'elles ne reposent pas sur une mesure directe.

A cette pression hydrostatique s'opposent la pression tissulaire intra-rénale, dont la mesure à l'aiguille n'est pas à l'abri des critiques (220), et la pression colloïde osmotique intravasculaire qui n'est pas négligeable puisque le sang qui entre dans les vasa recta a déjà subi une filtration glomérulaire (231).

Les résistances vasculaires médullaires, créées en particulier par la longueur des vasa recta (environ 40 mm chez le chien), semblent localisées presque entièrement le long du vasa recta descendant (220).

4. - Les temps de passage médullaire

KRAMER et Coll. publiant leurs premiers résultats sur l'hémodynamique médullaire rénale, montrent que le temps moyen de passage dans la médullaire interne d'un indicateur injecté dans l'artère rénale, est long : 27,7 secondes contre 2,5 secondes pour le cortex (94).

Employant un protocole technique identique, DEETJEN et Coll. complètent les informations précédentes : les temps moyens de passage sont de $1,25 \pm 0,25$ sec. pour le cortex, $5,15 \pm 0,97$ sec. pour la médullaire externe et $22,4 \pm 7,3$ sec. pour la médullaire interne. Le temps d'apparition du colorant est pratiquement égal dans le cortex et la médullaire externe (2,3 sec. et 1,8 sec.) (47).

Le temps d'apparition du vert de Lissamine, mesuré au niveau de la médullaire interne après injection intraveineuse, est égal à 6 sec. pour STREINHAUSEN chez le hamster (212), à $6,8 \pm 1,3$ sec. pour JAMISON et Coll. chez le rat (84). La vitesse moyenne du flux dans les vaisseaux papillaires serait d'environ 500 μ /sec (212) ; ce chiffre correspond à celui fourni par MEIER et Coll. (129) qui estiment 650 μ sec. la vitesse moyenne du flux plasmatique dans le vasa recta descendant.

Il est important de noter que le temps d'apparition du colorant dans les tubes médullaires est encore plus tardif : 44 à 89 sec. pour l'anse de Henle, 90 à 98 sec. pour le tube collecteur (84,212) ; La vitesse moyenne du fluide dans l'anse de Henle n'atteint que 400 μ /sec.

Ainsi apparaissent deux caractères essentiels de la circulation sanguine médullaire : d'une part elle est lente, par rapport à la circulation corticale, d'autre part le circuit vasculaire médullaire paraît plus rapide que son homologue tubulaire. Ce dernier fait se retrouve à l'évidence quand on considère le rein dans son ensemble : le temps moyen de transit ($\bar{t}$) d'un indicateur glomérulaire injecté dans l'artère rénale, est d'environ 6 sec. pour $\bar{t}$ vasculaire et d'une minute ou plus pour $\bar{t}$ tubulaire (40).

5. - Rapports entre la circulation sanguine et le métabolisme médullaires

Les mesures in vitro de consommation d'oxygène sur des tranches de rein ont montré depuis longtemps que la consommation d'oxygène diminuait du cortex vers la papille, qu'elle ne dépassait pas dans la médullaire interne 15% de la consommation corticale et qu'à l'inverse les capacités de glycolyse anaérobie augmentaient du cortex à la papille (cf réf. in 231).

Le groupe de KRAMER a confirmé in vivo que la consommation

d'oxygène médullaire interne est de 0,34 cm³/min/100 g de tissu, alors qu'elle est de 9 cm³/min/100 g de tissu dans le cortex (94). L'hyperosmolalité médullaire ne serait pas étrangère à l'abaissement de la consommation d'oxygène.

La pression partielle d'O₂ est basse au niveau de la papille rénale, vraisemblablement à cause de l'échange par contre-courant de l'O₂ dans les vasa recta ; les variations de la pression partielle d'O₂ urinaire qui sont parallèles à la pO₂ papillaire ne reflèteraient que les variations du flux sanguin médullaire (113).

RUIZ-GUINAZU et Coll., par microponction des vasa recta chez le hamster, ont apporté la preuve que le sang médullaire est plus pauvre en glucose et plus riche en acide lactique que le sang artériel rénal ; ces deux substances se trouvent à concentration égale dans le sang de l'artère et de la veine rénales. Ces auteurs concluent qu'au cours de la traversée médullaire, 25 % du glucose est métabolisé, aboutissant à la formation de lactates (186).

Les relations éventuelles entre la circulation et l'activité métabolique médullaires sont évoquées par SCAGLIONE et Coll. qui voient la concentration médullaire interne de lactates augmenter franchement, chez le rat soumis à une diurèse osmotique (189); en diurèse acqueuse le taux de lactates médullaires ne se modifie pas. Il est suggéré qu'en diurèse osmotique, la réabsorption sodée augmentant dans la branche ascendante de l'anse de Henle, le métabolisme médullaire est accru et aboutit à l'accumulation d'une quantité excessive et non épurable de lactates qui, par suite du contre-courant, sont "piégés" dans la papille (241 bis).

BERNANKE et EPSTEIN, tout en reconnaissant la part de la glycolyse anaérobie, démontrent le rôle critique que peut jouer le métabolisme oxydatif dans la médullaire rénale (18). Ils font remarquer combien la capacité de concentration des urines, l'apport d'oxygène à la médullaire et le flux sanguin médullaire pourraient être liés dans certaines situations, en particulier au cours de la drépanocytose où le défaut de concentration s'améliore sous diurèse osmotique.

6. - L'autorégulation du flux sanguin médullaire

Nous nous limiterons ici à l'énoncé des faits, sans entrer dans le détail des méthodes de mesure employées (cf. infra).

Le groupe de KRAMER (223), sur la base des $\bar{f}$ des colorants enregistrés in situ, montre que le flux médullaire interne n'est pas autorégulé, ce qui signifie qu'à l'inverse du flux sanguin rénal et du flux cortical, le flux médullaire augmente quand la pression de perfusion rénale augmente et diminue dans le cas in-

verse, quelles que soient les pressions artérielles envisagées.

Comme le souligne THURAU (220) cette étude de l'autorégulation n'a pas été faite pour le flux médullaire externe mais l'absence d'autorégulation de ce flux lui paraît probable, sans qu'une preuve formelle soit avancée.

On peut remarquer que l'absence d'autorégulation du flux médullaire semble impliquer que le flux sanguin et la filtration à travers les glomérules juxta-médullaires ne sont pas autorégulés (152). Puisque ces glomérules ne représentent que 10% au maximum de l'ensemble des glomérules, l'absence d'autorégulation de leur filtration n'est pas apparente derrière l'autorégulation globale de la filtration glomérulaire. L'étude de la vascularisation médullaire et de l'autorégulation dans les espèces où tous les néphrons ont des anses longues pourrait être, sur ce point, profitable.

AUKLAND (6) récemment présente certaines critiques à la conception de THURAU : appréciant le flux médullaire externe à partir de la clearance de l'hydrogène gazeux, il fait la preuve que le flux médullaire externe, comme le flux sanguin rénal, est autorégulé, dans les limites habituellement admises de l'autorégulation. Reprenant les résultats publiés par THURAU et Coll. (223), AUKLAND reconnaît que seules 3 expériences sont compatibles avec une absence d'autorégulation alors que les 8 autres montreraient une tendance à l'autorégulation, toutefois moins précise que pour le flux cortical.

Plusieurs explications peuvent être proposées pour essayer de rendre compte de cette divergence. Les méthodes employées par THURAU et Coll. et AUKLAND sont totalement différentes et ne mesurent certainement pas le même flux médullaire ; l'insertion du matériel photo-électrique dans la médullaire interne dans la méthode de KRAMER pourrait modifier l'autorégulation du flux ; enfin la méthode de AUKLAND ne permet pas une mesure du flux médullaire interne, car dans la région papillaire, la clearance de l'hydrogène dépend aussi du flux urinaire (8).

Ainsi, si l'absence d'autorégulation du flux sanguin médullaire interne peut être admise selon les données publiées par THURAU et Coll. (223), rien ne démontre que le flux médullaire externe n'est pas autorégulé : les résultats présentés par AUKLAND sont même compatibles avec une autorégulation. Si cette dernière hypothèse se vérifiait, les variations de résistance à l'origine de l'autorégulation pourraient être localisées, à l'image de la circulation corticale, au niveau des vaisseaux préglomérulaires (226) : la filtration à travers les glomérules juxta-médullaires se trouverait ainsi autorégulée. Rien ne prouve toutefois que le siège préglomérulaire de l'autorégulation soit certain et applicable à la circulation médullaire ; on rappellera qu'une couche musculaire lisse épaisse entoure les artères efférentes juxta-médullaires et se prolonge jusqu'à l'origine des vasa recta.

PLACE DE LA CIRCULATION SANGUINE MEDULLAIRE RENALE DANS LA THEORIE DU CONTRE COURANT

Apport des microponctions des vasa recta

La disposition anatomique des vaisseaux médullaires dont le trajet est parallèle à celui des anses de Henle, oblige à considérer la place de la circulation sanguine médullaire dans le système de multiplication par contre-courant, théorie proposée par KUHN, WIRZ et HARGITAY (243), appliquée à la formation de l'urine et aujourd'hui unanimement admise.

Les résultats des microponctions ont confirmé l'hypothèse du contre-courant (69), montrant que les vaisseaux et les tubes y participaient. Les renseignements apportés par la technique de microponction appliquée aux vasa recta ont été recueillis avant tout chez le hamster doré dont la pointe de la papille, longue et saillante, est facilement accessible. Les vaisseaux sont reconnus à ce qu'ils contiennent des hématies et des protéines, mises en évidence en chauffant la micropipette (69). En cas de micro-injection, l'adjonction de colorant permet de vérifier les conditions de l'injection ; MOREL et LECHENE font remarquer que si l'injection est poussée dans une branche vasculaire descendante, de nombreuses anses vasculaires se colorent, en raison des anastomoses qui les unissent ; au contraire, en cas d'injection dans une branche ascendante, seul le vaisseau injecté se colore (141).

1. - Les microponctions des vasa recta

ont montré que l'osmolalité du sang prélevé à la pointe de la papille était élevée, égale à l'osmolalité du fluide tubulaire (anse de Henle et tube collecteur) et de l'interstitium au même niveau (69, 233, 242) ; le gradient de pression osmotique cortico-papillaire se retrouve donc, en antidiurèse, au niveau des vaisseaux sanguins. Ces données suggèrent déjà que les vasa recta participent, dans la médullaire, au contre-courant. Le groupe de GOTTSCHALK a publié des résultats comparables chez le hamster doré, chez le rat et chez un rongeur désertique, *Psammomys obesus* (68, 69, 106) ; en cas de diabète insipide expérimental, chez le rat ou le hamster doré, l'osmolalité du sang des vasa recta s'abaisse mais reste équivalente à celle du fluide du tube

collecteur et hypertonique par rapport à celle du plasma circulant (67) ; de même la diurèse osmotique ou aqueuse abaisse l'osmolalité du sang des vasa recta (68).

L'élévation des concentrations de chlore, de sodium (233) et d'urée (68) rend compte de l'augmentation de la pression osmotique. GOTTSCHALK et Coll. indiquent que chez le hamster la concentration d'urée du sang des vasa recta est inférieure à celle du fluide du tube collecteur alors que la relation inverse existe pour le chlore (68) : ainsi à osmolalité égale, la composition du sang et du fluide tubulaire serait différente. Chez le rat soumis à un régime carencé en protéines, la concentration d'urée du sang des vasa recta dépasse celle du fluide des tubes collecteurs, surtout chez les animaux en diurèse saline : ce résultat suggère, sans en apporter la preuve, un transport actif d'urée hors du tube collecteur (106).

La concentration du potassium est égale dans le plasma des vasa recta et dans le contenu de l'anse de Henle au même niveau (84).

2. - Les vasa recta fonctionnent comme un système d'échange d'eau par contre-courant

Dans la théorie du contre-courant, le maintien du gradient osmotique en deshydratation exige que le débit dans les vasa recta soit du même ordre de grandeur que le débit dans l'anse de Henle. On peut considérer que cette condition est grossièrement remplie : si l'on admet les approximations proposées par OCHWADT (152) et ULLRICH et Coll. (231), 70 à 80 % du filtrat glomérulaire sont réabsorbés dans le tube proximal et 20 à 30 % sont présentés à l'anse de Henle, ce qui correspond, pour un rein de 100 g dont la filtration glomérulaire est de 40 ml/min, à un débit à l'entrée de l'anse de Henle de 8 à 12 ml/min ; si le flux sanguin médullaire a une valeur comparable, il représente environ 2 à 3,5 % du flux sanguin rénal (400 ml/min/100 g). Les mesures effectives du flux sanguin médullaire ont fourni des valeurs proches, bien que souvent supérieures ; mais l'analyse critique des méthodes de mesure explique peut-être cette discordance (cf. infra). En diurèse osmotique au contraire, le gradient est dissipé à la fois par voie urinaire et sanguine.

La mise en évidence d'un processus d'échange d'eau par contre-courant le long des anses vasculaires et urinaires a été apportée en particulier par MOREL et Coll. en étudiant le renouvellement de l'eau tritiée dans les régions profondes du rein de hamster (140). La réalité de cet échange transversal d'eau le long de l'anse vasculaire s'appuie aussi sur les résultats des dosages de protéines dans le sang des vasa recta recueilli par microponction. Chez le hamster doré en déshydratation le rapport

des concentrations entre le plasma des vasa recta et le plasma de la veine cave inférieure est de 1,08 à 1,40 (moyenne 1,24) pour ULLRICH et Coll. (232) qui utilisent un dosage colorimétrique des protéines, de 1,64 en moyenne pour LASSITER et Coll. (105) et de 1 à 1,8 pour THURAU et Coll. (225) après injection intra-veineuse et comptage de l'albumine marquée à l' ^{131}I , enfin de 1,1 à 1,9 pour WILDE et Coll. (239) qui emploient l'électrophorèse sur papier. A l'extrême pointe de la papille, THURAU et Coll. obtiennent des valeurs nettement supérieures aux précédentes (225) ; d'autre part, en diurèse osmotique, le rapport des concentrations d'albumine est abaissé, passant de 1,64 à 1,30 pour LASSITER et Coll. (105) ; de leur côté, WILDE et Coll. remarquent que le rapport est d'autant plus élevé que l'animal est plus déshydraté (239).

Ces résultats suggèrent l'existence d'une fuite d'eau hors des vasa recta ; seules les données publiées par ULLRICH et Coll. pourraient s'expliquer par la simple ultrafiltration au niveau des glomérules juxta-médullaires ; dans cette hypothèse le débit sanguin le long des vasa recta serait constant et tout se résumerait à un mouvement de solutes pénétrant dans les vasa recta le long de la branche descendante, sortant des vaisseaux le long de la branche ascendante (233). Les résultats obtenus par les autres équipes contredisent l'interprétation de ULLRICH et Coll. Le groupe de GOTTSCHALK propose la synthèse suivante, habituellement admise : chez le hamster doré en antidiurèse un mouvement net d'eau hors des vaisseaux explique la concentration des protéines mesurée dans les vasa recta (1,6 fois celle mesurée dans le sang de la veine cave inférieure) ; la concentration croissante d'albumine dans les vasa recta, par la pression colloïde osmotique qu'elle exerce, est un facteur limitant à la sortie d'eau. L'osmolalité mesurée dans le sang des vasa recta (environ 3 fois l'osmolalité mesurée dans le sang de la veine cave inférieure) oblige à postuler que les solutes pénètrent dans les vaisseaux ; en diurèse osmotique où l'osmolalité médullaire est moindre, la sortie d'eau et l'entrée de solutes sont réduites expliquant les valeurs obtenues dans les vasa recta pour la concentration d'albumine et l'osmolalité : respectivement 1, 3 et 1,5 fois les valeurs mesurées dans le sang de la veine cave inférieure (69). On conçoit ainsi que le mouvement transversal d'eau et l'augmentation de viscosité sanguine dans la médullaire profonde puissent ralentir le flux sanguin ; de ce fait le gradient osmotique est protégé.

De nombreux travaux ont montré que la médullaire rénale est riche en albumine ; la situation exacte de celle-ci, intra-ou extravasculaire est encore discutée. Le contenu en albumine par gramme de papille est deux à trois fois supérieur à celui du cortex aussi bien chez le rat, le lapin, le chat et le chien, lorsqu'on étudie les espaces de diffusion de l'albumine marquée (cf référ. in 35). Les arguments présentés pour localiser l'albumine médullaire en grande partie hors des vaisseaux sont tirés de constata-

tions morphologiques (170), de la comparaison entre les espaces de diffusion de corps marqués (albumine, globules rouges et particules à destinée intravasculaire) (121, 167), enfin du taux de récupération de l'albumine, mesuré sur une préparation de rein isolé (153) ou après perfusion d'un rein enlevé chirurgicalement (207, 215). La confrontation entre les temps moyens de transit des globules rouges et de l'albumine n'apporte aucune preuve de la localisation intra-ou extravasculaire de l'albumine ; cependant les arguments avancés par CHINARD et Coll. (41) suggèrent l'existence d'un passage extravasculaire d'albumine. CARONE et Coll. (35) au contraire, soutiennent que l'albumine médullaire est avant tout intravasculaire : ils observent que l'albumine marquée à la fluorescéine ne sort pas des vaisseaux ; ce résultat s'oppose aux constatations de POMERANTZ et Coll. (170), faites pourtant dans la même espèce animale, mais avec un protocole technique différent.

Les travaux de WILDE et VORBURGER (240, 241) apportent des renseignements nouveaux dans cette controverse : les auteurs utilisent une technique originale permettant une étude microspectrophotométrique de l'albumine liée au bleu Evans, appliquée à toute la médullaire du hamster doré. La concentration d'albumine croît dans le vasa recta descendant le long des faisceaux de la région médullaire externe pour atteindre des valeurs nettement supérieures à celles mesurées dans d'autres capillaires ; un second maximum de concentration est atteint, vers le milieu de la papille, à 2,5 - 3 mm de sa pointe ; la diminution de concentration à l'extrémité de la papille est inattendue, en contradiction avec les résultats des microponctions. Un double pic de concentration avait déjà été signalé, avec une technique plus grossière, par YOUNG et WISSIG (245). WILDE et VORBURGER concluent d'autre part que l'albumine injectée ne sort pas des vasa recta dans la région des faisceaux, mais que, dans la région papillaire profonde, elle diffuse hors du réseau capillaire. Ils proposent enfin l'hypothèse d'un système de multiplication de l'albumine par contre-courant le long des vasa recta ; un des effets élémentaires pourrait être la pression hydrostatique dans les vaisseaux, responsable du mouvement transversal d'eau ; deux autres effets élémentaires pourraient être envisagés : l'hypertonie en solutes de la médullaire à condition que la branche descendante du vasa recta soit relativement imperméable aux solutes par rapport à l'eau, et la sortie d'eau du tissu interstitiel médullaire par une voie autre que vasculaire, c'est-à-dire par la branche ascendante de l'anse de Henle. Cette hypothèse n'est plausible que parce que les deux vasa - recta, descendant et ascendant, contiennent de l'albumine et sont accolés dans la région médullaire externe, et qu'il existe de l'albumine dans le liquide interstitiel au niveau de la région médullaire interne : ainsi toute augmentation de la concentration d'albumine dans le vasa recta descendant par suite de la sortie d'eau entraîne une augmentation de la concentration d'albumine interstitielle qui crée elle-même une nouvelle sortie d'eau,

élevant encore la concentration dans le vasa recta descendant ; ce cycle se répète à tous les niveaux et ne nécessite qu'une pression hydrostatique très faible (241).

3. - Les vasa recta pourraient fonctionner comme un système de multiplication par contre-courant dont l'effet élémentaire serait la pression hydrostatique

Cette conception, défendue en particulier par LEVER (114) rejoint le premier modèle proposé par HARGITAY et KUHN : l'ultra-filtration d'eau le long des vasa recta descendants rend compte de la concentration sodée croissante. Cette hypothèse n'exclut pas bien entendu le rôle de la réabsorption sodée, dans la branche ascendante de l'anse de Henle, dans l'établissement du gradient osmotique.

Le groupe de KRAMER en 1961 (231) et en 1966 (93) n'écarte pas cette hypothèse, de même GOTTSCHALK en 1964 (67 bis) bien qu'il la considère comme improbable.

Les arguments avancés par LEVER sont à la fois anatomiques et physiologiques : les vasa recta, issus d'artères efférentes larges, réunissent les conditions idéales pour un système de multiplication : flux lent sans grands changements de pression, pression hydrostatique relativement élevée par rapport aux capillaires corticaux (226). LEVER réunit de nombreuses données expérimentales à l'appui de sa thèse mais il s'agit plus d'indices compatibles avec une multiplication le long des vasa recta que d'une preuve formelle.

Plusieurs objections ont été faites à la conception de LEVER :

a) La pression hydrostatique à l'entrée du vasa recta est, d'après THURAU (220), d'environ 50 mm Hg ; BERLINER et BENNETT à partir de ce chiffre aboutissent à une différence maximale de 3 mOsm entre les vasa recta descendant et ascendant, à condition de considérer les vasa recta comme imperméables aux solutes, ce qui paraît très improbable ; si, au contraire, les vasa recta ont la perméabilité habituelle des capillaires, une telle différence ne peut être acquise que pour un taux très élevé d'ultra-filtration, mais les résultats des dosages d'albumine dans les vasa recta (cf. paragraphe précédent) écartent une telle supposition. Il paraît ainsi très improbable qu'un effet élémentaire de moins de 3 mOsm puisse être suffisamment multiplié sur les quelques millimètres de faisceaux des vasa recta, alors que la diffusion longitudinale vient encore limiter l'efficacité de tout système de multiplication par contre-courant (17).

b) WILDE et VORBURGER à partir d'un calcul tout théorique et approximatif réfutent aussi l'hypothèse de LEVER ; en admettant que la pression hydrostatique à l'entrée du vasa recta est égale à la pression capillaire glomérulaire, soit environ 90 mm Hg (62), ces auteurs montrent que la pression hydrostatique ne pourrait fournir que la moitié du travail osmotique nécessaire pour les seuls électrolytes, en excluant l'urée, et 17,5 % seulement du travail osmotique total. Si la pression hydrostatique augmente, l'efficacité du système de multiplication est accrue mais l'augmentation du flux médullaire "lavant" le gradient osmotique vient contre-balancer cet effet. L'augmentation de pression pourrait être due à une vasoconstriction à la base du vasa recta ascendant, s'accompagnant ainsi d'un ralentissement du flux ; malheureusement les anatomistes n'ont décrit de dispositifs musculaires que sur la branche descendante du vasa recta (cf. supra ; données anatomiques) et une vasoconstriction en ce point aboutit à une pression abaissée et à un flux ralenti (241).

c) BERLINER et BENNETT font remarquer que l'hypothèse d'une multiplication le long des vasa recta ne peut être appliquée à la région médullaire interne où les vasa recta descendant et ascendant ne sont ni individualisés, ni accolés (17).

d) Les microponctions des vasa recta descendants chez le rat ont montré au groupe de BERLINER que l'osmolalité sanguine était inférieure à l'osmolalité du fluide tubulaire adjacent dans la branche descendante de l'anse de HENLE. Cette constatation exclurait l'hypothèse d'une multiplication active dans les vasa recta, à condition qu'elle soit confirmée par d'autres groupes car le protocole employé par JAMISON et Coll. comporte quelques particularités techniques (84).

4. - Les vasa recta fonctionnent comme un système d'échange par contre-courant : toute variation du flux sanguin médullaire est la source potentielle d'une modification de la concentration des urines

Dans un tel système en effet, tous les autres facteurs restant constants, la concentration obtenue est inversement proportionnelle au carré du flux sanguin (17, 231). THURAU et DEETJEN aboutissent à un résultat analogue, montrant que la concentration osmolaire à la pointe de la papille est proportionnelle, entre autres, au flux entrant de solutes dans les vasa recta et à la diffusion par contre-courant des substances osmotiquement actives, mais qu'elle est inversement proportionnelle au flux sanguin (F) entre F et F^2 quand tous les autres facteurs restent constants (222).

Cette relation entre l'osmolalité médullaire et le flux sanguin médullaire est théoriquement prévisible : PINTER et SHOET admettant qu'un transport de sodium n'existe que dans la branche ascendante de l'anse de Henle, montrent sur un modèle combien la concentration sodée interstitielle dépend du flux sanguin médullaire (168). Les objections de STEPHENSON (213) ne portent pas sur cette relation, mais sur le problème de fond soulevé par le modèle de PINTER et SHOET, c'est-à-dire les conditions d'établissement de l'hyperosmolalité médullaire, et tout spécialement médullaire interne.

Ces modèles mathématiques ne sont en fait qu'approchés par rapport à la situation physiologique et leur application doit appeler quelques réserves :

a) WILDE et VORBURGER indiquent que ces modèles ne tiennent pas compte de l'isolement des vasa recta dans la région médullaire externe ; seule la branche descendante de l'anse de Henle pourrait avoir à ce niveau des relations fonctionnelles avec le fluide interstitiel (241).

b) L'activité de la branche ascendante de l'anse de Henle et la circulation sanguine médullaire ne sont pas indépendantes sur le plan fonctionnel : en effet l'établissement et le maintien de l'hyperosmolalité médullaire dépend d'une part du flux sanguin qui tend à dissiper le gradient, d'autre part de la réabsorption sodée dans la branche ascendante de l'anse de Henle, qui est la source du gradient osmotique ; ces deux facteurs ne sont pas sans relations puisque la réabsorption sodée est liée en partie au taux de filtration des glomérules appartenant aux néphrons à anse longue, et que les vasa recta succèdent aux artères efférentes de ces mêmes glomérules.

c) Tous les modèles sont compliqués par le fait que le flux sanguin médullaire n'est ni uniforme ni égal dans les deux branches des vasa recta : en effet le flux efférent doit être supérieur au flux afférent (17, 231) car l'eau perdue par la branche descendante des anses de Henle et par les tubes collecteurs doit être reprise par les vasa recta. Ainsi ULLRICH et Coll. (231) estiment à 20% l'inégalité entre les deux flux : pour un rein de 100 g dont la filtration glomérulaire est de 40ml/min, un tiers seulement du filtrat, soit 13ml, pénètre dans la médullaire par l'anse de Henle ; par analogie avec le rat et le hamster, seuls 3,8ml environ sortent du système par le tube distal et l'urine définitive ; 10,2ml doivent être repris par les vasa recta, soit 20% du flux médullaire estimé à 50ml/min pour un tel rein. Il manque à ce calcul la preuve que le flux apprécié par la méthode KRAMER (94) est bien le flux afférent, ce qui est discuté par certains (17).

d) Ces modèles négligent le rôle éventuel de la circulation lymphatique médullaire. Selon LEBRIE et MAYERSON (108, 109, 128) les vaisseaux lymphatiques assureraient le drainage des protéines contenues dans l'interstitium médullaire ; de ce fait, un gradient de pression osmotique élevé serait maintenu entre les vaisseaux sanguins et le fluide interstitiel, facilitant le passage de l'eau dans les vasa recta, préservant ainsi l'hyperosmolalité médullaire.

Les situations dans lesquelles varie le flux sanguin médullaire sont privilégiées pour étudier les relations entre le pool osmotique et la circulation médullaire : l'augmentation du flux s'accompagne d'une diminution de la concentration des urines et de l'osmolalité médullaire. Mais les variations simultanées de la filtration glomérulaire viennent mêler leurs effets à ceux du flux sanguin : c'est pourquoi KRAMER, admettant l'absence d'autorégulation du flux médullaire, propose un protocole expérimental où la filtration glomérulaire ne varie pas. Sur un rein de chien greffé au cou, cet auteur voit le pool osmotique, mesuré en situation stationnaire, se modifier selon le seul flux sanguin quand la pression artérielle est supérieure à 120 mm Hg ; de même si la pression de perfusion est abaissée au dessous de 50 mm Hg, la filtration glomérulaire cesse et seul le flux médullaire persistant mais réduit au 1/4 de sa valeur normale, assure le drainage du pool osmotique qui décroît exponentiellement avec un $t_{1/2}$ d'une heure (93).

Les arguments développés pour le gradient osmotique pourraient être présentés pour n'importe quelle molécule, subissant un échange par diffusion à contre-courant et répartie dans le rein selon un gradient cortico-papillaire : l'ammoniac pourrait remplir ces conditions (4, 181, 214). L'influence du flux sanguin médullaire sur le gradient de la pression partielle d'ammoniac (p_{NH_3}) peut être prévisible ; la relation entre la circulation médullaire et les fonctions d'acidification du rein, tout spécialement le rapport entre la quantité de NH_3 déversé dans la veine rénale et dans l'urine, est encore inconnue.

3. - Les échanges de sodium entre les vasa recta et les tubes dans la médullaire rénale.

Les techniques de microponctions et les méthodes apparentées peuvent fournir des renseignements sur la nature des échanges de sodium entre les vasa recta et le segment grêle des anses de Henle. Ainsi MOREL et LECHENE (141), chez le hamster doré, à l'aide de microinjections dans les anses capillaires médullaires de ^{24}Na et d'inuline ^{14}C , montrent que le ^{24}Na apparaît dans les urines du rein considéré, avant l'inuline et que l'excrétion sodée atteint en moyenne 6,8 % de la dose injectée. Ce pour-

centage est identique à celui obtenu après une microinjection faite dans le tube proximal du rat (185) ; au contraire après injection dans les capillaires corticaux, la "sortie" urinaire unilatérale de radio-sodium est pratiquement absente. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'un échange du sodium à travers les parois vasculaires et tubulaires dans la médulla rénale ; le segment tubulaire perméable serait probablement le segment grêle des néphrons, notamment la branche descendante des anses de Henle.

Cet échange de sodium est vraisemblablement total puisque la fraction de radiosodium récupérée est relativement constante quelle que soit l'étendue du réseau capillaire perfusé et surtout quelles que soient la vitesse et la durée de l'injection.

Ces données méritent d'être rapprochées des résultats de CHINARD et ENNS qui font la preuve d'un temps d'apparition, d'un temps de transit moyen et d'un temps de transit modal plus courts pour le sodium que pour les indicateurs glomérulaires, après injection de ces substances dans l'artère rénale (40) : l'existence d'un court-circuit vasculo-néphronique rendrait compte de ces faits.

Tout laisse à penser que l'échange pourrait avoir lieu entre la branche ascendante du vasa recta et la branche descendante de l'anse de Henle : en effet l'existence d'une circulation à contre-courant doit favoriser l'efficacité des échanges de sodium. Les constatations anatomiques sont aussi en faveur d'une telle localisation : l'endothélium du vasa recta ascendant est fenestré (cf. supra ; données anatomiques) ; selon LEVER et KRIZ, le vasa recta ascendant et la branche descendante de l'anse de Henle sont contigus, à la périphérie du faisceau proprement dit où alternent les vasa recta descendant et ascendant (115). Cette conception ne tient pas compte de la gaine conjonctive qui entourerait et isolerait les vasa recta dans la région médulla externe.

MOREL et LECHENE à partir de ces données défendent l'hypothèse d'un processus de diffusion par contre-courant et d'un recyclage intra-médullaire du sodium, le sodium réabsorbé le long des branches ascendantes diffusant dans les branches descendantes perméables des anses de Henle. L'existence d'un temps de transit moyen prolongé après injection dans les vasa recta (2,9 minutes au lieu de 1 minute après injection dans les tubes collecteurs) et d'une excrétion progressive du radiosodium sont les arguments avancés pour soutenir cette thèse. (141).

Les résultats présentés par le groupe de BERLINER (84) seraient compatibles avec la localisation de l'échange telle qu'elle a été proposée plus haut : en effet JAMISON et coll. montrent que l'osmolalité du fluide tubulaire dans l'anse de Henle descendante et l'osmolalité du plasma dans le vasa recta ascendant

adjacent et au même niveau, ne sont pas significativement différentes ; il en est de même pour le fluide prélevé au sommet de l'anse de Henle. Les données obtenues par microponction du vasa recta descendant sont plus inattendues : en effet dans les conditions normales de flux, l'osmolalité du plasma dans le vasa recta descendant est inférieure à celle du fluide dans l'anse de Henle, descendante (la différence atteint en moyenne 74 mOsm), inférieure à celle du fluide recueilli au sommet de l'anse de Henle, enfin égale à celle du fluide dans le segment grêle ascendant de l'anse de Henle ; si le flux est ralenti par la micropipette, jusqu'à pouvoir distinguer les hématies, l'osmolalité dans le vasa recta descendant devient identique à celle mesurée dans l'anse de Henle descendante et supérieure à celle mesurée dans l'anse de Henle ascendante. Il existerait ainsi un retard à l'équilibration osmotique entre les vasa recta et les tubes voisins, pour des taux normaux de flux sanguin. Les auteurs ne rapportent pas les résultats de microponctions couplées des vasa recta, descendant et ascendant, vraisemblablement difficiles à cause du saignement des vaisseaux.

Ces microponctions ont pu être pratiquées après exposition d'environ 5 mm de papille, chez le rat selon la technique de SAKAI et Coll., comportant une néphrectomie partielle (188). Les auteurs se sont évertués à démontrer que ce protocole ne modifiait pas les fonctions du rein considéré : la filtration glomérulaire est certes réduite de plus de moitié, mais la pression artérielle est normale, les temps d'apparition des colorants dans la médullaire paraissent normaux et l'osmolalité du fluide tubulaire dans le tube collecteur est bien croissante jusqu'à la papille (84).

Nous ne ferons pas mention des autres résultats apportés, par le groupe de BERLINER car ils n'ont pas de rapports directs avec notre propos ; nous rappellerons seulement qu'ils tendent à démontrer le rôle du segment grêle ascendant de l'anse de Henle dans l'établissement de l'hyperosmolalité médullaire interne. Dans cette conception les vasa recta préservent le gradient osmotique longitudinal mais ne l'établissent pas, contrairement à la conception défendue par LEVER (114) (cf. supra).

La réalité d'un échange de sodium entre les vaisseaux médullaires et les tubes peut conduire à évoquer les effets d'une modification du flux sanguin médullaire sur l'excrétion sodée : on peut se demander si l'accroissement du flux médullaire ne risque pas de diminuer cet échange, la relation inverse pouvant exister quand le flux médullaire est réduit. Nous reviendrons plus loin sur ce problème sans qu'il soit possible aujourd'hui de dépasser les hypothèses.

METHODES DE MESURE DU FLUX SANGUIN MEDULLAIRE RENAL

Avant d'aborder les méthodes de mesure proprement dites du flux sanguin médullaire rénal (F.M.R.), nous voudrions proposer quelques remarques d'ordre général pour montrer combien le concept de F.M.R. peut être ambigu.

1 - Il est bien démontré que le FMR est bas, par rapport au flux sanguin cortical rénal (F.C.R.) ; les difficultés méthodologiques de mesure sont inhérentes à cette disproportion. Mais on doit souligner que le flux médullaire interne par unité de poids de tissu est environ 15 fois le flux sanguin du muscle au repos, 50 % du flux cérébral et 30 % du flux cardiaque dans des conditions basales (220).

2 - Le flux sanguin local est défini comme le flux entrant (artériel) par g ou ml de tissu, mais il n'est pas permis de mesurer le flux local sur des échantillons de tissu plus petits que ceux correspondant à la plus petite unité vasculaire d'échange (6).

Dans la médulla, l'unité vasculaire est l'anse d'un vasa recta ; théoriquement il est possible de mesurer le flux dans un vasa recta et de le rapporter au volume correspondant de médulla irriguée : F/W médulla. Mais il est abusif de subdiviser le FMR en flux médulla externe, médulla interne et papillaire : on obtient par exemple pour le flux médulla externe, un flux local excessif : F/W médulla externe car W méd. ext. est inférieur à Wméd.

AUKLAND propose une estimation du flux passant à travers diverses sections transversales de médulla, perpendiculaires aux vasa recta ; le flux serait exprimé en cm^3/min par cm^2 de section (soit en cm/min) et serait identique à la vitesse moyenne du sang multipliée par la fraction de volume tissulaire occupée par le sang.

3 - Le FMR efférent doit être supérieur au FMR afférent (cf. supra p. 23) de 20 % environ. Ce fait rend difficile en particulier l'interprétation des courbes de dilution d'un indicateur.

4 - On sait que la région médullaire externe comporte vraisemblablement deux voies vasculaires : l'une directe par les vasa recta, l'autre indirecte et nutritive par le plexus capillaire (cf. supra p. 7). On peut se demander si certaines méthodes (courbes de dilution) ne rendraient pas compte du flux direct alors que d'autres (lavage des gaz inertes) mesureraient le flux capillaire.

5 - LE FMR mesuré par un indicateur dépend de la destinée exacte de celui-ci dans la médullaire : ainsi un indicateur qui sort du lit vasculaire ou qui court-circuite la base de l'anse vasculaire fournit, sur une courbe de dilution, une valeur inexacte du FMR.

6 - La plupart des méthodes nécessitent un cathétérisme de l'artère rénale, manoeuvre qui n'est peut-être pas toujours sans effet sur le flux sanguin rénal (FSR) ni sur la distribution intrarénale du flux.

LEITER montre que chez l'homme le cathétérisme de l'artère rénale semble abaisser le FSR mesuré à l'aide du PAH (112); KOEHLER et FRIDENBERG (cité in 154) signalent la possibilité de spasme de branches de l'artère rénale mais cette éventualité est vraisemblablement rare. KIOSCHOS et Coll (91) pensent que certaines courbes de dilution publiées par REUBI et Coll. (176) dont les $\bar{t}$ sont supérieurs à 10 sec., sont la conséquence d'un cathétérisme artériel obstructif. SHALDON et Coll. ne font pas les mêmes réserves puisqu'ils concluent que le cathétérisme artériel ne diminue pas le FSR mesuré par le PAH ou le ^{85}Kr administré par inhalation (202)

L'injection intra-artérielle en elle-même pourrait être à l'origine de modifications du FSR : EFFROS et Coll. signalent que l'injection rapide et sous forte pression de l'indicateur abaisserait transitoirement le FSR (52) ; PEDERSEN et Coll. remarquent que l'injection simultanée de globules rouges et de colorant peut modifier la courbe de dilution ; en contrôlant le FSR par débitmétrie, ces auteurs observent que souvent, pour des flux élevés, l'injection d'hématies augmente puis diminue le FSR, maintenant le flux moyen constant (161). L'influence de la température et de la qualité de l'injectat, ainsi que de la vitesse d'injection, mériterait d'être plus systématiquement considérée.

Les modifications immédiates de la répartition intrarénale du flux sanguin, notées par ROSEN et Coll. (183, 184) et BARGER et HERD (12) après insertion d'un cathéter dans l'artère rénale, pourraient être le fait à la fois de la manipulation chirurgicale du pédicule et de l'introduction du cathéter dans la lumière artérielle.

Après ces quelques réserves, nous envisagerons successivement les différentes méthodes de mesure du FMR ; toute confron-

tation des résultats obtenus par ces diverses méthodes est aléatoire puisque le "flux médullaire" qu'elles mesurent n'est pas pour toutes identiques.

I. - La méthode utilisant la clearance (C_{PAH}) et le coefficient d'extraction (E_{PAH})* du PAH

Cette méthode est proposée dès 1958 par REUBI (174) ; sa validité repose sur le fait que l'extraction du PAH serait limitée au tissu cortical : la sécrétion du PAH ne s'effectuerait que dans les tubes contournés proximaux.

Ainsi la C_{PAH} représente le flux plasmatique cortical et le flux plasmatique médullaire est donné par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{Flux plasmatique médullaire} &= \text{flux plasmatique rénal} - C_{PAH} \\ \text{ou flux plasmatique rénal (FPR)} &= \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} \end{aligned}$$

Ces formules sont facilement converties du flux plasmatique au flux sanguin, puisque :

$$FSR = \frac{FPR}{1 - \text{Hématocrite}}$$

(FSR : flux sanguin rénal)

Chez l'homme, si l'on applique ces formules, le FMR représente 8 à 9 % du FSR, 15 % environ chez le chien (175) ; chez le sujet normal, toute diminution de E_{PAH} traduit une augmentation du flux médullaire.

REUBI apporte de nombreux arguments pour défendre cette hypothèse : en particulier les effets de certaines substances vasoactives dont l'hydrazinophthalazine, qui abaissent E_{PAH} , sans modifier le Tm_{PAH} ; d'autre part, chez le sujet anémique, la réduction de E_{PAH} correspondrait à une augmentation du FMR, en rapport avec la chute de la viscosité sanguine, car l'autorégulation médullaire serait moins efficace que l'autorégulation corticale ; l'élévation de E_{PAH} après transfusion d'hématies viendrait soutenir cette interprétation (178). En fait il resterait à démontrer que la viscosité du sang médullaire est bien abaissée de façon significative chez le sujet anémique.

SLOTKOFF et coll. (206) confirment l'assertion de REUBI ; ils montrent que l'extraction du PAH paraît limitée au cortex rénal, en étudiant, chez le chien, au cours d'une obstruction urétérale, la distribution du diodrast ^{131}I et de l' ^{198}Au dans les tranches de différentes régions du rein. La concentration de dio-

* $E_{PAH} = \frac{\text{conc. art. PAH} - \text{conc. vein. PAH}}{\text{conc. art. PAH}}$

drast dans la médullaire externe supérieure à la concentration papillaire, serait expliquée par une diffusion à partir du cortex ou par une obstruction urétérale incomplète.

PILKINGTON et Coll. (166) acceptent les conclusions de REUBI, pensant que EPAH peut permettre une mesure approximative des variations du FMR ; les résultats qu'ils présentent prouvent seulement que l'extraction du PAH est maximale (à condition de rester au-dessous du Tm PAH), mais ils n'apportent aucune précision sur la localisation corticale ou médullaire de cette extraction.

Plusieurs objections, théoriques et pratiques, ont été faites à l'emploi du PAH pour apprécier le FMR.

1°) Il va de soi que le fait d'obtenir des valeurs plausibles de FMR ne justifie pas en soi la validité d'une méthode de mesure. BERLINER et BENNETT (17) s'étonnent des chutes importantes de EPAH qui devraient traduire des augmentations inverses et invraisemblables, selon ces auteurs, du FMR : en fait dans certaines conditions expérimentales, d'autres méthodes ont bien montré que le flux médullaire pouvait s'élever dans d'assez larges limites ou plus exactement que la fraction médullaire du FSR pouvait très franchement augmenter (cf. infra).

2°) SCHNERMANN et THURAU (193) apportent une contestation plus précise à l'hypothèse de REUBI. Si l'extraction du PAH n'est que corticale, la concentration du PAH dans le sang médullaire doit être égale à celle du PAH dans le sang systémique ; en fait les micropunctons des vasa recta chez le hamster montrent que le rapport des concentrations dans le sang des vasa recta et le sang artériel, est de 8 en moyenne en anti-diurèse (entre 4 et 13) et de 1,9 (entre 1,1 et 2,5) au cours d'une diurèse induite par le mannitol ou le chlorure d'ammonium, alors que dans ces expériences EPAH est mesuré autour de 0,61 (de 0,32 à 0,85).

Les auteurs concluent à l'existence d'une entrée de PAH dans les vasa recta, vraisemblablement par rétrodiffusion à partir des tubes collecteurs et des anses de Henle où la concentration de PAH est élevée ; l'abaissement du rapport des concentrations en diurèse est expliqué par la diminution de la concentration du PAH dans le fluide tubulaire, tout spécialement dans le tube collecteur.

Il est difficile de penser que la concentration du PAH dans les vasa recta soit due simplement à l'échange transversal d'eau le long de l'anse vasculaire (179) : en effet les résultats des dosages de protéines dans le sang des vasa recta (cf. supra) même s'ils doivent être corrigés par suite de la fuite extra-vasculaire de l'albumine, écartent l'hypothèse d'une sortie aussi mas-

sive d'eau hors des vasa recta, en hydropénie.

3°) Les microponctions des tubes proximaux et distaux suggèrent que la sécrétion du PAH s'étend jusqu'à la pars recta du tube proximal, car la sécrétion se poursuit au-delà du tube contourné proximal et est accomplie à l'entrée du tube distal ; cette constatation est faite par CORTNEY et Coll. (45) puis par LECHENE et Coll. qui utilisent l' 125 I-Hippuran. Les remarques de SLOTKOFF et Coll. (206) sont compatibles avec ces observations.

Puisque la pars recta du tube proximal est vascularisée par le système médullaire (127), vraisemblablement par le plexus capillaire médullaire externe, il devient impossible de soutenir que la CPAH représente exactement le flux plasmatique cortical.

4°) Comme le fait remarquer REUBI (175) la méthode au PAH perd toute signification au cours des néphropathies, car, dans ces conditions, EPAH ne reflète que le rapport entre le tissu rénal fonctionnel et le tissu rénal total. De même dès qu'on sort des situations strictement physiologiques, il devient indispensable, pour interpréter correctement EPAH, de vérifier l'intégrité tubulaire, en particulier par une mesure du TmPAH ou par une méthode d'exploration analogue (194).

On peut donc conclure :

a) que la méthode au PAH ne peut permettre une mesure exacte du flux médullaire rénal : il est impossible d'apprécier quantitativement l'importance de la sécrétion par la pars recta du tube proximal et de la rétrodiffusion, dont l'influence sur EPAH chez le sujet normal est vraisemblablement limitée puisque le FMR est faible.

b) que cependant chez le sujet normal, la méthode peut apprécier approximativement la fraction médullaire au FSR,

c) mais que, dans des circonstances physiopathologiques et pathologiques la méthode devient inutilisable : aussi son intérêt dans l'étude du FMR est-il restreint dans le cadre de l'investigation clinique humaine

II - Les méthodes utilisant la courbe de dilution d'un indicateur

Ces méthodes reposent sur le principe de STEWART-HAMILTON ; l'indicateur est injecté dans l'artère rénale et la courbe est enregistrée sur le sang veineux rénal. Elles utilisent une injection unique et rapide de l'indicateur ; le flux à travers

l'organe est donné par la formule :

$$F = \frac{Q}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

où Q est la quantité d'indicateur injecté et $c(t)$ la concentration de l'indicateur au temps t dans le sang efférent, recueilli en aval de la chambre de mélange et pendant la première circulation.

Plus rarement l'indicateur est introduit à débit constant dans l'artère rénale et la mesure du flux est alors fondée sur le principe de Fick :

$$F = \frac{I}{C_v - C_a}$$

où I est le taux de perfusion de l'indicateur et C_v et C_a les concentrations veineuses et artérielles.

L'application de ces méthodes à la mesure du FMR ne concerne que la technique d'injection unique ; elle oblige à rappeler certaines nécessités théoriques et méthodologiques intéressant les courbes de dilution. Certaines de ces conditions sont négligeables quand il s'agit de mesurer le flux rénal global ; elles prennent toute leur importance quand il s'agit d'apprécier la distribution intrarénale du flux et de mesurer une fraction relativement faible et lente du FSR.

a) Le flux sanguin et le volume de dilution de l'indicateur doivent rester constants.

Nous avons évoqué plus haut les effets possibles du cathétérisme de l'artère rénale et de l'injection intra-artérielle sur le FSR.

b) L'indicateur doit être parfaitement mélangé au sang rénal

En cas d'injection unique, si l'embol n'est pas poussé de façon homogène, on conçoit que la fraction de l'indicateur mal mélangée, ralentie par rapport à l'embol principal, puisse venir artificiellement déformer la partie tardive de la courbe de dilution.

OFSTAD et Coll. ont récemment accompli une étude sur modèle, des modalités de l'injection intra-artérielle (154). La qualité du mélange artériel tient en particulier à la turbulence dans l'artère, facteur qui dépend entre autres, de l'angle d'implantation de l'artère sur le vaisseau principal : le mélange est imparfait, et par là la courbe de dilution déformée, si l'implantation des deux artères rénales sur l'axe du modèle se fait selon un Y renversé. Les auteurs conseillent de pousser l'embol d'indicateur par du sang pour essayer de limiter les in-

convénients d'une disposition anatomique défavorable et pour éviter la stase de l'indicateur le long des parois artérielles. Cet artefact d'injection ne peut avoir ni expression, ni correction mathématiques (15).

c) Tout l'indicateur injecté dans l'artère doit être retrouvé dans la veine, ce qui implique qu'il ne s'accumule pas dans le parenchyme rénal.

Cette condition n'est pas intégralement remplie quand on emploie comme indicateur l'albumine marquée (41) ou les colorants (cf. infra). L'emploi d'un indicateur qui diffuse hors du lit vasculaire conduit à surestimer le flux sanguin.

d) La distribution des temps de transit de l'indicateur doit être identique à celle du fluide pendant la période d'étude ; sinon le flux des particules d'indicateur n'est pas représentatif du flux du fluide considéré (246).

ZIERLER montre en particulier comment, dans un système comportant un mouvement d'eau hors des vaisseaux, un indicateur sortant moins vite des capillaires, permet la mesure du flux efférent et non celle du flux afférent (246). La circulation médullaire, par suite de son long trajet capillaire, est exposée à ces mouvements d'eau ; on sait d'autre part que le flux médullaire efférent doit être supérieur au flux afférent pour préserver l'hyperosmolalité médullaire. On conçoit combien l'interprétation exacte d'un compartiment médullaire peut être délicate sur une courbe de dilution, d'autant qu'à chaque groupe d'indicateur peut correspondre un trajet particulier, donc une distribution particulière des temps de transit.

e) La recirculation de l'indicateur, si elle survient avant que toutes les particules aient terminé leur premier passage, doit être négligeable ou calculable. Ce point est d'une toute spéciale importance pour la circulation médullaire dont le temps moyen de transit ($\bar{t}$) est supérieur à 20 sec. et dont le flux ne dépasse pas 10 % du FSR. Si la recirculation apparaît tôt sur la pente descendante de la courbe de dilution, aucune correction ne peut être faite en toute sécurité (246)

f) La distorsion apportée par le cathéter veineux à la courbe de dilution devrait pouvoir être mathématiquement prévue et corrigée (131, 171, 190). La déformation due au système de pompage et d'enregistrement est considérée comme négligeable (190).

Le groupe de KRAMER en 1960 fournit une méthode de mesure chez le chien, du FMR, utilisant le temps de passage dans la médullaire rénale du bleu Evans (94). Les courbes de dilution rénale d'un indicateur ont été recueillies chez l'homme et chez l'animal, à l'aide d'un double cathétérisme de l'artère et de la veine rénales ; de ces courbes, certains ont

voulu déduire une mesure du FMR. Nous envisagerons successivement ces deux groupes de recherches.

1 - La technique et les résultats du groupe de KRAMER

La méthode consiste à disposer, pour étudier la circulation médullaire, une cellule photoélectrique, mise en place par l'urètre, sur le flanc de la papille ou au fond d'un calice ; la source lumineuse est apportée par une lampe montée sur une aiguille implantée dans la médullaire, soit en pleine papille, soit dans la médullaire externe. Sous la capsule rénale, au contact du cortex, est placé un dispositif analogue. Le bleu Evans (T 1824) est injecté dans l'artère rénale et son temps de passage devant les cellules photoélectriques est ainsi repéré. Pour la médullaire interne, la cellule couvre toute la surface papillaire et enregistre le passage du colorant en une infinité de points ; la courbe obtenue représente l'intégration des mesures faites en tous ces points, entre le début et la fin de l'anse vasculaire ; le temps moyen de passage ($\bar{t}_M'$) calculé à partir d'une telle courbe équivaut au temps de passage au milieu du volume vasculaire ; on peut admettre que le temps moyen de passage véritable ($\bar{t}_M$) est égal à $2 \bar{t}_M'$; il correspond au $\bar{t}$ qui serait mesuré à la fin du vasa recta ascendant lorsque celui-ci quitte la médullaire interne (220).

Le volume vasculaire est calculé en utilisant la relation suivante :

$$\text{volume vasculaire (pour 100 g de tissu)} = \frac{\text{concentration tissulaire d'hémoglobine}}{\text{concentration sanguine d'hémoglobine}}$$

Connaissant $\bar{t}_M$ et le volume vasculaire, il est facile d'aboutir au flux :

$$\text{FMR (en ml/min/100g)} = \frac{\text{volume vasculaire (pour 100 g)}}{\bar{t}_M \text{ (en minutes)}}$$

Les valeurs obtenues (47) sont résumées dans le tableau suivant (tableau I).

2 - Les courbes de dilution obtenues après cathétérisme de l'artère et de la veine rénales chez l'homme et chez l'animal

a) les colorants sont les seuls indicateurs qui, pour certains, ont pu permettre de mesurer le FMR

REUBI et coll. (176) publient en 1966 les résultats de leur expérience, conduite chez l'homme depuis 1961, sur une méthode de dilution du bleu Evans ou du vert d'indocyanine, in-

	% du poids du rein	$\bar{t}$ (en min.)	Volume vasculaire		Flux sanguin		
			en ml/100 g de tissu	en ml/rein de 100 g	en ml/min/100g de tissu	en ml/min/rein de 100 g	% FSR
Cortex	70	0,021	19,2	13,5	458	321	92,5
Médullaire externe	20	0,036	19,2	3,9	112	22,4	6,5
Médullaire interne	10	0,75	22	2,2	29	2,9	1

Tableau I - d'après DEETJEN et Coll. (47)

jecté de façon rapide dans l'artère rénale. Celle-ci est cathétérisée selon la méthode de SELDINGER ; la veine est cathétérisée à partir d'une veine cubitale.

La courbe obtenue est décomposée en deux courbes élémentaires. Le tracé du composant essentiel est prolongé selon une courbe exponentielle au-delà de l'onde secondaire ; le composant accessoire, supposé médullaire, est calculé par soustraction. En cas d'injection aortique, la recirculation est plus tardive que le début de l'onde secondaire ; si la même quantité de colorant est injectée, l'onde de recirculation est à peine mesurable.

Ainsi REUBI et coll. donnent, chez l'homme normal les chiffres suivants :

le $\bar{t}_{\text{Med}}$ est de 19 à 25 sec. (le $\bar{t}$ cortical de 5 à 10,9 sec.) ; le FMR représente 8 à 20 % du FSR et le volume vasculaire médullaire 22 à 48 % du volume vasculaire rénal ; les valeurs absolues du FMR vont de 35 à 137 ml/min.

REUBI et coll. soulignent eux-mêmes combien il est difficile de faire une analyse exacte du composant lent, soit parce que la recirculation élève légèrement la ligne de base, soit parce que l'enregistrement doit être interrompu avant la fin de la courbe si celle-ci est trop étalée, dans les cas pathologiques. Les courbes n'ont pas toutes un tracé identique puisque l'onde secondaire n'est pas toujours nettement dessinée. Les difficultés d'analyse paraissent telles que sur 12 sujets explorés, seuls 5 sont retenus où le compartiment médullaire est identifiable (175). La qualité de l'injection artérielle explique peut être les dissemblances entre les courbes ; on doit cependant retenir que toutes les courbes recueillies par REUBI et coll. ne se résument pas à une seule exponentielle et ce fait va à l'encontre d'une cause d'erreur systématique introduite par un mauvais mélange artériel.

DEETJEN et Coll. (47), chez le chien, étudient la courbe de passage dans la veine rénale du bleu Evans injecté dans l'artère rénale homologue ; la recirculation du colorant est retardée grâce à la mise en place d'une dérivation veineuse extra-corporelle réno-jugulaire. La courbe obtenue peut être analysée selon deux composantes, l'une rapide corticale, dont le $\bar{t}$ est de 2,7 sec. correspondant à un flux de 283 ml/min., l'autre lente, médullaire dont le $\bar{t}$ est de 12,1 sec. et le flux de 22 ml/min. pour un rein de 100 g. Les auteurs font remarquer que la diffusion extravasculaire d'une partie du colorant pourrait ralentir la courbe et créer artificiellement une double pente.

b) D'autres groupes ont utilisé une méthode de dilution d'un colorant ou d'un autre indicateur, sans retrouver, pour la circulation médullaire, les résultats des auteurs précédents.

L'utilisation d'une perfusion constante de vert d'indocyanine dans l'artère rénale ne permet qu'une mesure de FSR (202). Toutefois, chez 3 sujets normaux, SHALDON et Coll. pratiquent une injection unique d'albumine ^{131}I dans l'artère rénale : ils ne signalent pas l'existence d'une seconde pente sur la courbe de décroissance. Il est intéressant de noter que, chez un sujet dont le rein droit à une double irrigation artérielle, la courbe de dilution est identique quelle que soit l'artère cathétérisée (202) ; cette constatation rejoint celle de COHN et GOMBOS (44) qui montrent que la courbe de dilution est presque analogue quel que soit le point d'injection, si le rein est vascularisé par plusieurs artères ; au contraire la courbe est déformée, non exponentielle, si l'injection est faite dans l'artère principale et s'il existe une artère polaire. Tout dépend en fait de la qualité du mélange à l'intérieur du rein qui, en cas d'artères multiples, se fait dans plusieurs systèmes veineux dont la disposition non segmentaire ne répond pas à la disposition artérielle.

CHINARD et Coll. (41), chez le chien et EFFROS et Coll. (52) chez l'homme, ne font jamais état d'une seconde pente sur les courbes de dilution enregistrées à l'aide de plusieurs indicateurs : hématies marquées au ^{51}Cr , albumine ^{131}I , vert d'indocyanine, inuline marquée au ^{14}C . Pour certaines courbes (52), le temps de recirculation est mesuré simultanément grâce à un cathéter placé dans l'aorte à l'origine de l'artère rénale : sur les figures publiées, le temps d'apparition de la recirculation se situe autour de 9 sec. ; pour obtenir le délai au bout duquel l'indicateur, après une recirculation, réapparaît dans la veine rénale, il faut ajouter à ce temps de recirculation, le temps d'apparition de la courbe de dilution, c'est-à-dire le temps mis par l'indicateur pour traverser le rein et arriver dans la veine rénale, soit environ 4 sec. (52).

COHN et GOMBOS (43, 44) puis TRISTANI et COHN (226 bis) emploient le vert d'indocyanine en injection unique chez l'hypertendu et le cirrhotique, mais ils ne publient pas de résultats concernant le sujet normal. Les courbes observées sont monoexponentielles. Une détermination de la recirculation est effectuée en injectant le colorant dans la veine rénale et en recueillant le sang artériel rénal : le temps total de recirculation ainsi mesuré est de 11 sec., temps inférieur au $\bar{t}$ médullaire, ce qui indiquerait que la courbe après extrapolation n'inclut que le flux cortical. Ce flux cortical mesuré est donc supérieur au

flux cortical vrai puisque'une partie du colorant a une destinée médullaire (44)

PEDERSEN et Coll. (159, 161) mettent au point chez le chien puis chez l'homme une méthode de comptage externe, sur le rein après injection dans l'artère rénale, de globules rouges marquées au ^{51}Cr et l'albumine ^{131}I ; chez le chien, le comptage externe est associé à l'enregistrement d'une courbe de dilution après injection de vert d'indocyanine ; le dosage colorimétrique est continu sur la veine rénale elle-même, sans échantillonnage sanguin. Il est impossible sur les courbes de comptage externe d'analyser un composant médullaire : seul le $\bar{t}$, vraisemblablement cortical, est mesuré par cette technique. Cependant les auteurs pensent apprécier sur leur courbe la fraction δ d'indicateur qui ne passe pas dans le compartiment rapide : elle est marquée sur la courbe par l'absence de retour à la ligne de base ; mais l'interprétation de ce décalage est discutable, bien que le coefficient δ soit supérieur pour l'albumine que pour les hématies. Chez le chien, il est intéressant de relever que le $\bar{t}$ mesuré par comptage externe est inférieur au $\bar{t}$ mesuré sur la courbe de dilution du colorant ; cette différence pourrait être expliquée par l'incorporation dans la courbe de colorant d'une fraction du flux médullaire ; enfin dans quelques cas, une deuxième onde apparaît à la fin de la courbe de dilution mais elle est interprétée comme liée à la recirculation.

BOTTICELLI et Coll (24) enregistrent des courbes de dilution chez le chien en injectant des hématies marquées, des microaggrégats d'albumine ^{131}I et du vert d'indocyanine ; le comptage de la radioactivité efférente est réalisé de façon continue grâce à des cuvettes particulières, comportant, incluse dans une résine, une spirale de polyéthylène où circule le sang. Ces auteurs déniaient toute valeur aux courbes de dilution recueillies sur le sang veineux rénal, pour apprécier le FMR.

GOMEZ et Coll. (66) et LOWENSTEIN et Coll. (125) n'apportent aucun renseignement, chez l'homme, sur la circulation médullaire, en utilisant le vert d'indocyanine. KIOSCHOS et Coll. (91) à l'aide du même indicateur, observent chez l'homme, deux exponentielles sur la courbe de dilution obtenue, mais cette seconde pente est difficilement analysable à cause de la recirculation et les auteurs se refusent à la considérer comme représentative de la circulation médullaire.

Les tentatives d'emploi du Rubidium 86, selon une technique de comptage externe, n'ont fourni aucune indication sur la circulation médullaire (22, 195). On peut rappeler ici que le Rb a un comportement intra-rénal proche de celui du K (5) et que GUINNEBAULT (71) a proposé d'utiliser la répartition intra-rénale du potassium pour mesurer le rapport des flux, cortical et médullaire : en effet la concentration potassique du sang veineux

cortical doit être égale à celle de l'urine, alors que le sang veineux médullaire et le sang artériel systémique doivent avoir des concentrations voisines, car la vitesse de renouvellement du K est plus basse dans les régions profondes du rein. A l'aide du ^{42}K , GUINNEBAULT aboutit à un rapport FMR/FCR de $0,44 \pm 0,15$.

Récemment OFSTAD et Coll. apportent une contribution à l'interprétation discutée des courbes de dilution de colorant (154, 155). En comparant, chez l'homme hypertendu, la courbe de dilution et la courbe de recirculation, recueillie dans l'artère rénale après injection dans la veine cave inférieure, ils concluent que le début de la seconde pente n'est vraisemblablement pas dû à la recirculation, mais que la partie terminale de la seconde pente est influencée par la recirculation, dont l'onde passe inaperçue car la quantité de colorant injectée est faible. Il semble donc impossible à partir de cette seconde pente d'obtenir une appréciation quantitative du FMR ; la signification même de cette seconde pente est contestable puisqu'un mélange imparfait dans l'artère rénale pourrait l'expliquer, mais son observation constante fait douter qu'il s'agisse d'un artefact.

Le débat reste donc ouvert au sujet de la mesure du FMR à partir d'une courbe de dilution de colorant puisque les résultats de REUBI et Coll. (47) n'ont pas été confirmés par d'autres équipes. Ces différents auteurs ont utilisé un protocole technique à peu près comparable ; les doses de colorant injecté sont du même ordre de grandeur, légèrement supérieures chez REUBI et Coll. (176). On remarquera aussi, chez les mêmes auteurs, les valeurs relativement élevées du FMR et de certains $\bar{t}$ corticaux.

Certains ont proposé une interprétation totalement différente des courbes de dilution enregistrées : ainsi GLASER et Coll. (64) soutiennent que le premier pic serait dû au flux rapide à travers des néphrons non fonctionnels, c'est-à-dire ne produisant pas d'urine, alors que le second pic serait lié au flux à travers des néphrons fonctionnels.

Une des réserves souvent émise à l'égard de cette méthode concerne la diffusion du colorant hors des vaisseaux. DEETJEN et Coll. (47) constatent qu'après plusieurs injections, le rein du chien reste coloré ; PEDERSEN et Coll. (161) remarquent que, pour des flux inférieurs à 160 ml/min, la courbe de dilution ne revient pas à la ligne de base ; REUBI et Coll. (176) ne retrouvent pas tout le colorant injecté, dans la veine rénale, chez le lapin ; OFSTAD et Coll. (155) suggèrent même que la diffusion extra-vasculaire pourrait aussi avoir lieu dans le cortex. A l'inverse d'aucuns montrent que le vert d'indocyanine ne sort pas de l'espace vasculaire lors de sa traversée rénale (24, 52). On peut enfin indiquer que les FSR mesurés à partir de la courbe de dilution sont parfois assez élevés (155), tantôt supérieurs

à ceux mesurés par la méthode au PAH (44, 91), tantôt inférieurs (175, 202).

En employant des hématies marquées comme indicateur, il doit être possible d'éviter certains inconvénients des colorants et de préciser la réalité et la signification d'une éventuelle seconde pente : les travaux publiés où cet indicateur est utilisé ne font pas état d'une seconde pente analysable (24, 41).

III. - Les méthodes utilisant le "lavage" d'un gaz inerte

Le FMR peut être mesuré à partir de la courbe de "lavage" (wash-out) d'un gaz inerte ; cette méthode est appliquée au rein d'abord par THORBURN et Coll.(218) utilisant le Krypton 85, chez le chien ; puis TUTTLE et Coll. (229), KEMP et LADEFOGED (89, 100) rapportent les premiers résultats de cette méthode, obtenus chez l'homme ; LADEFOGED et Coll.(100) remplacent le 85 Kr par le Xenon 133.

La validité de la méthode repose sur l'assertion selon laquelle la diffusion d'un gaz inerte à travers un tissu est instantanée et suffisamment grande pour que l'équilibre des concentrations entre le sang et le tissu soit atteint en un seul passage à travers les capillaires ; ainsi la concentration dans le sang veineux efférent est égale à la concentration tissulaire moyenne. Dans ces conditions, l'épuration du gaz ne dépend que du flux sanguin à travers les capillaires de l'organe considéré, sous réserve de connaître le coefficient de partage du gaz (λ) entre le tissu et le sang.

A partir du principe de FICK, la quantité d'indicateur enlevé au tissu par unité de temps ($\frac{dQ}{dt}$) est donné par la formule :

$$\frac{dQ}{dt} = F (C_a - C_v) \quad (1)$$

où F : flux sanguin en ml/min

C_a : concentration artérielle du gaz

C_v : concentration veineuse du gaz

La recirculation du gaz est estimée nulle puisque la solubilité du gaz dans le sang est faible et que l'élimination pulmonaire est très efficace ; ainsi, tout de suite après l'injection,

$$C_a = 0$$

$$\frac{dQ}{dt} = -F C_v \quad (2)$$

$$C_v = \frac{C_t}{\lambda} \quad (3)$$

où C_t : concentration tissulaire du gaz

$$C_t = \frac{Q}{V} \quad (4)$$

où V : volume du tissu en ml

$$C_v = \frac{Q}{V \lambda} \quad (5)$$

En substituant dans l'équation (2), on obtient :

$$\frac{dQ}{dt} = -\frac{FQ}{V \lambda} \quad (6)$$

$$\frac{dQ}{Q} = -\frac{F}{V \lambda} dt$$

En intégrant, on obtient :

$$Q = Q_0 e^{- (F / \lambda V) t}$$

Comme l'activité A est proportionnelle à la quantité Q d'indicateur :

$$A = A_0 e^{- (F / \lambda V) t} \quad (7)$$

Si on prend $k = \frac{F}{\lambda V}$

$$\frac{F}{V} = \lambda k$$

k représente la pente de la droite obtenue en traçant sur papier semilogarithmique la courbe de décroissance exponentielle de l'indicateur, enregistrée sur l'organe étudié ; si la décroissance est multiexponentielle, on obtient, après soustraction successive, pour chaque droite, une pente $k_1, k_2, k_3, \dots, k_n$ où

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

($t_{1/2}$: période, c'est-à-dire le temps au bout duquel la concentration de l'indicateur ou son activité a diminué de moitié)

Pour obtenir enfin l'expression du flux sanguin "nutritif" on utilise :

$$F \text{ (en ml/min/100 g)} = \frac{k \times \lambda \times 100}{p} \quad (8)$$

où p : poids spécifique du tissu (≈ 1).

Le coefficient de partage λ pour le ^{85}Kr est considéré par THORBURN et Coll. (218) comme égal à 1 pour le tissu rénal et à 9 pour le tissu adipeux. LADEFOGED (98) propose pour le ^{133}Xe la détermination d'un coefficient de partage corrigé selon l'hématocrite et égal à 0,7 si l'hématocrite est de 50 % :

$$\lambda = 0,7 \frac{1,69}{1,05 + 0,013 \times \text{hématocrite}}$$

ROSEN et Coll (183) admettent selon COHN (cité in 183) que le λ du ^{133}Xe est de 0,65 pour le tissu rénal et de 7,65 pour le tissu adipeux.

Le coefficient de partage est supposé constant pendant toute la mesure et égal dans toutes les circonstances physiopathologiques : cette assertion, bien que non démontrée (172), paraît plausible pour le tissu rénal.

Le montage réalisé par THORBURN et coll. (218) comporte un cathétérisme chronique de l'artère rénale chez le chien (RUDOLPH et Coll., cité in 218), qui permet l'injection du ^{85}Kr , et un dispositif d'enregistrement de la radioactivité émise, recueillie par comptage externe sur l'animal non anesthésié. Ainsi seules les émissions gamma du ^{85}Kr sont comptées (soit environ 0,6 % des désintégrations puisque le ^{85}Kr est avant tout un bêta-émetteur). Cette méthode diffère donc des utilisations antérieures du ^{85}Kr , compté sur le sang veineux rénal après cathétérisme de la veine rénale et ne permettant qu'une mesure du FSR global (32, 65) ; l'injection dans l'artère rénale supprime les inconvénients de l'inhalation d'un mélange gazeux contenant le ^{85}Kr ; enfin le comptage des émissions gamma étend le champ d'investigation, jusqu'alors limité par le rayonnement bêta à la seule région corticale (16)

L'insertion du cathéter dans l'artère rénale n'est pas sans perturber la répartition intrarénale basale du flux sanguin (12) ce qui oblige à attendre deux semaines avant d'entreprendre les premières mesures chez un animal. ROSEN et Coll. (183, 184) font des constatations identiques, trouvant, durant les sept jours qui suivent l'implantation du cathéter, une distribution anormale du flux avec augmentation du flux dans le 2e compartiment et

ischémie corticale relative ; ces anomalies disparaissent par la suite et ne sont pas notées après insertion d'un cathéter artériel sur un rein autotransplanté, alors que la dénervation en elle-même ne modifie pas la répartition habituelle, basale, du flux. Ces réserves faites, les résultats, pour l'équipe de BARGER, sont parfaitement reproductibles à condition d'opérer dans le calme, à la même heure chaque jour, sur un animal docile, bien habitué au manipulateur (12).

LADEFOGED étudie à l'aide du ^{133}Xe la distribution intrarénal du flux sanguin chez le chien et le lapin (99). Chez 8 chiens, LADEFOGED et coll. montrent qu'il existe une corrélation satisfaisante entre le FSR mesuré par débitmétrie et le FSR moyen apprécié par le ^{133}Xe .

Chez l'homme l'artère rénale est cathétérisée par voie fémorale selon la technique de SELDINGER ; les doses injectées sont variables, allant de 200 μCi (229) à 10 mCi (89) pour le ^{85}Kr , pour le ^{133}Xe , 0,5 à 2 mCi suffisent (98). La durée de l'injection ne semble pas modifier les flux mesurés pour chaque compartiment, mais influe sur la quantité d'indicateur initialement distribuée dans chaque compartiment. La durée d'enregistrement se situe entre 20 et 30 minutes ; les résultats sont reproductibles (98).

La méthode employée par AUKLAND et BERLINER (8) bien que non isotopique, relève du même principe : l'hydrogène gazeux est l'indicateur hautement diffusible, administré par inhalation. La concentration d'hydrogène est mesurée localement dans le rein par des électrodes de platine, par méthode polarographique. La mise en place des aiguilles, à profondeur variable, dans le cortex et la médullaire, limite les applications de cette technique. A l'arrêt de l'inhalation d'hydrogène, on obtient une courbe de "lavage" comparable aux précédentes.

Les résultats obtenus fournissent des données dans l'ensemble concordantes : THORBURN et Coll. (218), chez le chien normal, décomposent la courbe de décroissance en 4 exponentielles, traduisant le lavage de 4 composants de flux différent (tableau II) ; la correspondance anatomique est précisée par autoradiographie sur le rein prélevé entre la 5e seconde et la 52e minute après l'injection. Ainsi les auteurs distinguent : le compartiment I qui renferme initialement 80% de la radioactivité injectée ; le $t_{1/2}$ de cette première pente est de 9 à 10 sec ; ce composant correspond au cortex - le compartiment II dont le territoire comprend la médullaire externe et le cortex interne juxta-médullaire et qui contient initialement 16% de la radioactivité injectée ; le $t_{1/2}$ de la seconde pente est de 34 secondes environ - le compartiment III qui est identifié à la médullaire interne et contient 2% de la radioactivité initiale ; le $t_{1/2}$ de la troisième droite est de 300 sec. Le compartiment

	CHIEN			HOMME	
	THORBURN et Coll. (218) ^{85}Kr	ROSEN et Coll. (183) ^{133}Xe	AUKLAND et BERLINER (8) Hydrogène gazeux	TUTTLE et Coll. (229) ^{85}Kr	LADEFOGED et KEMP (100) ^{85}Kr et ^{133}Xe
I (cortex)	472	395	300 - 500	605 - 981	350 - 440
II (médullaire externe)	132	91	20 - 300	95 - 161	30 - 60
III (médullaire interne)	17	13	5 - 20	18 - 62	1 - 5
IV (graisse péri- rénale et hilaire)	21	9			

TABLEAU II

Distribution intrarénale du flux sanguin mesurée à l'aide des gaz inertes
(les flux sont exprimés en ml/min/100 g)

IV correspond à la graisse hilaire et péri-rénale. Le même groupe en 1966 donne des chiffres identiques, ne retenant que les 3 premiers composants (12). AUKLAND et BERLINER rapportent des résultats comparables, mais soulignent combien le flux médullaire externe est variable selon la profondeur d'implantation de l'électrode.

Chez l'homme les données rassemblées sont cohérentes, bien que les valeurs présentées par TUTTLE et Coll. employant le ^{85}Kr soient nettement supérieures aux résultats des auteurs danois (Tableau II).

La méthode utilisant le "lavage" des gaz inertes est une des seules qui permette l'étude, chez l'homme, de la distribution intrarénale du flux sanguin ; sa réalisation technique est relativement facile mais la signification exacte des résultats, surtout dans certaines situations physiopathologiques, mérite d'être discutée.

1/ Cette méthode, pour être valable, implique une disposition en parallèle des différentes zones perfusées ; il est bien établi que la plus grande partie du sang destinée à la médullaire vient des artérioles efférentes juxta-médullaires corticales, ce qui correspond à un arrangement en série de la circulation médullaire. En fait, on peut admettre une disposition en parallèle si la distinction est faite entre le cortex externe et l'ensemble cortex juxta-médullaire et médullaire rénale : ce point de vue semble plus conforme à la réalité anatomique. Il reste néanmoins que les différentes régions médullaires semblent bien disposées en série. LADEFOGED propose l'hypothèse d'une distribution combinée, en parallèle et en série, mais il signale que le traitement mathématique des échanges gazeux dans un tel système serait difficile et aléatoire (98)

2/ Les gaz diffusibles ont tendance à court-circuiter l'anse vasculaire dans la région médullaire : ainsi le ^{85}Kr se dépose tardivement dans les régions médullaires profondes (104) et THORBURN et Coll. (218) mesurent que l'activité initialement présente y est très faible. L'échange par contre-courant le long des anses vasculaires tend à retenir le gaz inerte dans la région médullaire : le flux mesuré doit être inférieur au flux véritable (17). La mesure du flux cortical peut aussi prêter à discussion puisque, selon CHINARD (39) le ^{85}Kr , comme l' O_2 pourrait court-circuiter une partie du système vasculaire cortical, apparaissant dans la veine rénale avant les indicateurs vasculaires.

THORBURN et coll., tout en reconnaissant la valeur de ces objections, font remarquer que de nombreuses molécules dont l'eau, l'oxygène et le gaz carbonique ont des mouvements, dans la médullaire rénale, comparables à ceux des gaz rares : le flux mesuré a donc une importance physiologique indéniable (218).

En confrontant les résultats de la méthode de KRAMER (47) et du "lavage" du ^{85}Kr , on aboutit chez le chien à des valeurs proches : le FMR, pour un rein de 100 g est égal à 25,3 ml/min selon KRAMER, à 28,1 ml/min selon BARGER. On doit bien rappeler que l'utilisation des gaz inertes permet une mesure du flux nutritif ou capillaire, puisque c'est la circulation capillaire qui lave le tissu du gaz qui vient d'y diffuser.

3/ La validité de la méthode implique que le lavage médullaire soit le fait exclusif du flux sanguin ; la part du flux lymphatique médullaire n'a jamais été appréciée.

AUKLAND et BERLINER (8) soutiennent que le flux dans les tubes collecteurs est le déterminant essentiel de la clearance de l'hydrogène gazeux dans la médullaire interne ; l'échange par contre-courant en retardant la désaturation aggrave encore la mauvaise estimation du flux médullaire interne ; par contre la clearance médullaire externe dépend surtout du flux sanguin. Pour défendre leur thèse, AUKLAND et BERLINER indiquent que la clearance médullaire interne augmente sous diurèse saline ou osmotique (mais dans ces conditions le flux médullaire augmenterait aussi) et diminue au cours de l'obstruction urétérale, et qu'on recueille une concentration importante d'hydrogène dans l'urine pyélique chez l'animal en diurèse (6,8). Au contraire THORBURN et Coll. (218) affirment pour le ^{85}Kr que le taux d'indicateur retrouvé dans l'urine pour un débit urinaire inférieur à 0,5 ml/min, est négligeable ; en cas d'interruption du flux urinaire, la courbe médullaire est inchangée (36). On remarquera que les débits urinaires créés par AUKLAND (6) dépassent largement le débit limite fixé par THORBURN et coll. ; on s'explique pourquoi aucune étude ne s'est attachée à mesurer les variations du FMR à l'aide des gaz rares au cours de la diurèse osmotique.

4/ L'absence de recirculation est un des avantages présenté par les gaz inertes, éliminés par voie respiratoire ; elle est la condition indispensable à l'interprétation du rinçage des compartiments où le flux est le plus faible et le plus lent. Le taux de ^{85}Kr revenant au rein après un passage pulmonaire est négligeable (16, 218). A l'inverse, pour LADEFOGED (98), la partie terminale de la courbe de lavage du ^{133}Xe est influencée par la recirculation. Comme le rein reçoit une fraction importante du débit cardiaque, il suffit que très peu de gaz échappe aux poumons pour que l'effet de la recirculation soit sensible ; la correction ne serait minime que pour le composant I, à cause de son $t_{1/2}$ bref et du taux élevé de l'activité initialement présente.

5/ Le flux (exprimé en ml/min/100 g de tissu) est obtenu à partir de la pente k de la droite tracée sur papier semilogarithmique, les autres facteurs (λ et ρ) étant constants. En fait ce flux n'a qu'une signification limitée car il ne tient pas compte du volume de tissu effectivement perfusé : en effet, si le

volume perfusé est réduit et si le taux du lavage dans la fraction de tissu respecté est normal, la valeur du flux mesuré à partir du k sera normale.

Il est donc essentiel d'apprécier les volumes relatifs perfusés, en ne s'attachant qu'aux deux premiers composants puisque la médullaire interne contient très peu d'activité dans les premières minutes (36).

Le rapport des volumes tissulaires des deux premiers composants peut être ainsi déterminé :

$$\frac{M_I}{M_{II}} = \frac{A_o^I / k^I}{A_o^{II} / k^{II}}$$

où A_o : activité présente dans le compartiment au temps 0

De même la fraction de volume tissulaire rénal occupée par le compartiment I est approximativement :

$$\frac{M_I}{M_I + M_{II}} = \frac{A_o^I / k^I}{A_o^I / k^I + A_o^{II} / k^{II}}$$

Appliquant les mêmes formules ROSEN et Coll (183) illustrent l'intérêt de ce calcul : dans certaines circonstances, le flux est normal ou même élevé, mais le rapport $\frac{M_I}{M_{II}}$ est abaissé,

traduisant bien une perturbation hémodynamique qui passerait inaperçue si l'on se tenait à la détermination isolée de k .

6/ A partir des remarques méthodologiques précédentes, nous évoquerons quelques problèmes pratiques concernant l'application et les limites de cette méthode en pathologie humaine.

La confrontation entre la courbe de lavage et l'autoradiographie (à l'aide du ^{85}Kr) apporte des renseignements importants qu'il est impossible de recueillir chez l'homme. L'existence de zones instables de flux peut poser des problèmes d'analyse puisque, dans ces conditions, la courbe n'est plus une succession d'exponentielles graduées ; la durée de l'enregistrement légitime cette réserve (183).

Un certain nombre d'anomalies vasculaires échappent à cette technique : ainsi un shunt artério-veineux passe inaperçu

à condition que l'ischémie d'aval ne soit pas totale ou massive ; de même l'ischémie d'un territoire artériel, surtout s'il est peu étendu, peut être méconnue, comme on l'a vu plus haut si l'on s'en tient à la mesure du flux. Enfin certaines substances anormales déposées dans le rein, dont les graisses par exemple, pourraient venir perturber l'interprétation d'une courbe, puisque leur coefficient de partage est différent de celui du tissu rénal.

L'emploi des gaz inertes dans la mesure du FMR suscite un grand intérêt et certaines réserves qui ont fait discuter, sur un plan purement physiologique, la valeur et la signification des résultats publiés (17). Pour s'en tenir à des conclusions plus pragmatiques, on peut proposer que cette méthode permet de distinguer facilement deux composants dans le FSR, l'un cortical, l'autre médullaire ; l'interprétation du 3e composant est aléatoire ; en cas de diurèse importante, certains ont contesté la valeur des résultats si le FMR semble augmenter, mais leurs remarques ne sont plus valables si la diurèse et une réduction du FMR sont associées (20).

Deux autres types de méthodes peuvent être rapprochés de la technique de lavage des gaz inertes :

- a) La technique de lavage d'un indicateur non diffusible,

Elle repose sur l'analyse d'une courbe multi-exponentielle mais l'indicateur ne pénètre pas dans les cellules ; une préparation de rein isolé évite la recirculation de l'indicateur.

MITCHELL utilise l'or colloïdal radio-actif, dont il enregistre la décroissance par comptage externe ; le lavage se fait en deux phases dont le $\bar{t}$ est respectivement de 4 et 20 sec. ; on manque de renseignements sur le protocole technique et sur le développement ultérieur de cette méthode (133).

OCHWADT, sur une préparation de rein isolé perfusé avec du sang contenant des hématies ^{51}Cr et de l'albumine ^{131}I , recueille le sang efférent de façon fractionnée et décrit 3 compartiments : le premier vraisemblablement cortical, perfusé par 79 % du FSR, le second perfusé par 18 % du FSR, correspondant à la région juxta-médullaire et peut-être à une partie de la médullaire externe, le troisième irrigué par 3 % du FSR, représentant la médullaire interne (153). NANNINGA et SWANN, travaillant sur un montage comparable, aboutissent à une analyse différente des courbes : seule l'albumine a une distribution dans deux compartiments et la décroissance suit une fonction parabolique (216).

b) Les méthodes de thermodilution.

En effet la chaleur peut être considérée à l'image d'un gaz inerte ; sa diffusibilité est 20 à 30 fois supérieure à celle de l'hydrogène gazeux (7). A l'interruption (ou à l'établissement) d'une perfusion d'une solution refroidie, on obtient, au point où est inséré le thermistor, une courbe de lavage.

En regard, un embol de solution refroidie peut être utilisé comme un indicateur dans une courbe de dilution, enregistrée dans la médullaire.

IV. - Les méthodes de thermodilution

Elles consistent à injecter dans l'artère rénale une solution isotonique refroidie et à enregistrer la variation de température induite dans les différentes régions du rein, à l'aide de thermistors montés sur aiguille et introduits par ponction.

GILMORE mesure ainsi, après une injection unique, chez le chien, la modification de la température médullaire : le temps d'apparition de l'onde de refroidissement est de 2 sec. (1 sec. pour le cortex) ; le temps de pic est de 17 sec. (1,5 sec. pour le cortex) mais il varie avec la profondeur de l'aiguille, de 5 sec. pour la médullaire externe, à 30 sec. pour la médullaire interne. L'interprétation de ces résultats est aléatoire car l'indicateur est très diffusible, soumis à l'influence du contre-courant et du flux urinaire ; cependant l'accroissement de 10 % seulement du temps de pic médullaire, au cours de l'obstruction urétérale, témoignerait du rôle prépondérant du flux sanguin (63).

SADLER et TUTTLE (187) utilisent le même indicateur mais étudient la courbe de décroissance de l'effet thermique qu'on peut théoriquement prévoir identique au lavage de toute substance diffusible ; on enregistre ainsi en un point une courbe monoexponentielle caractérisée par sa pente k en coordonnées semilogarithmiques. Les valeurs observées chez le chien vont de 255 à 768 ml/min/100 g. pour le flux cortical, de 135 à 228 ml/min/100 g. pour le flux médullaire externe, de 53 à 61 ml/min/100 g. pour le flux médullaire interne ; chez l'homme (2 sujets normaux), le flux cortical est estimé entre 460 et 916 ml/min/100 g. et le flux médullaire entre 150 et 225 ml/min/100 g.

AUKLAND, dans une étude critique, conteste l'expression et la signification de ces résultats (7) : les courbes de refroidissement et de réchauffement médullaires qui sont identiques, servent de base à la discussion. Il conclut que la chaleur n'est pas un indicateur valable pour mesurer le flux sanguin médullaire : en effet la clearance de la chaleur est surtout déterminée par la conduction (ou diffusion) thermique ; la part du flux sanguin est

faible à cause de l'échange par contre-courant de la chaleur ; le flux urinaire dans le tube collecteur est au contraire prépondérant chez l'animal hydraté. Les clearances médullaires internes obtenues par AUKLAND sont comparables à celles de SADLER et TUTTLE, mais la transposition en termes de flux sanguin médullaire paraît abusive et devrait donner des valeurs trop élevées ; c'est pourquoi AUKLAND pense que les valeurs de flux sanguin médullaire publiées par SCHIEVE et Coll. (191) (24 ml/min/100g pour le flux médullaire interne) sont plus exactes.

V. - Les méthodes nécessitant le sacrifice de l'animal

LILIENFIELD et Coll. estiment le flux plasmatique médullaire interne ou papillaire du chien à partir du taux d'accumulation de l'Albumine ^{131}I dans la papille rénale (119, 120) ; l'injection d'albumine est faite dans l'aorte, les reins sont prélevés à des intervalles différents et la radioactivité comptée sur des tranches de tissu. Ainsi ces auteurs obtiennent un flux sanguin médullaire interne de 22 ml/min/100g ; cette méthode ne permet pas de mesurer sur un même rein une variation de flux médullaire. KRAMER (119) critique la validité de cette méthode car la ligature brutale du pédicule modifierait la répartition intrarénale du flux et rendrait aléatoire l'interprétation des résultats.

HÄRSING et Coll (74) emploient le Rubidium 86 pour apprécier la distribution intrarénale du flux sanguin chez le chien ; le comptage de la radioactivité se fait sur des tranches de tissu rénal, cortical ou médullaire externe et interne. Les résultats varient selon l'état d'hydratation de l'animal : chez l'animal, non soumis à une charge aqueuse, le flux cortical est de 476 ml/min/100g. et représente 89,2 % du FSR pour un rein de 100g, le flux médullaire externe 134,5 ml/min/100g, soit 8,8 % et le flux médullaire interne 66 ml/min/100g, soit 2 %. Pour les deux premiers compartiments, les valeurs correspondent à celles obtenues, dans des conditions d'hydratation identiques, par THORBURN et coll. (218), mais le ^{86}Rb mesure un flux médullaire interne supérieur au ^{85}Kr .

LES VARIATIONS DU FLUX SANGUIN MEDULLAIRE RENAL

Une variation du flux médullaire rénal a été invoquée dans de nombreuses circonstances physiologiques ou physiopathologiques, mais assez rarement la variation supposée du FMR a été effectivement mesurée ; aussi reste-t-elle souvent hypothétique, reposant sur des arguments indirects.

I. - Le flux médullaire varie dans certaines situations physiologiques ou expérimentales

1. - Dès 1960, THURAU et coll (223) montrent qu'au cours de la diurèse aqueuse le $\bar{T}$ médullaire interne est raccourci ; le $\bar{T}$ cortical est inchangé. Puisque le volume sanguin médullaire n'est pas diminué, ces résultats indiquent que le flux médullaire interne peut augmenter au cours de la diurèse aqueuse de 70 % environ. Le $\bar{T}$ médullaire diminue, alors qu'augmente la dilution des urines, mais à partir d'un rapport $\frac{U}{P}$ osm. autour de 0,8-1, le $\bar{T}$ médullaire ne varie plus alors que la clearance de l'eau libre continue à augmenter. On doit remarquer aussi qu'il existe un décalage entre l'établissement de la diurèse aqueuse et l'abaissement ϕ du rapport $\frac{U}{P}$ osm. d'une part, et la réduction, retardée, du $\bar{T}$ médullaire d'autre part : tandis que $\frac{U}{P}$ osm. commence à décroître, le $\bar{T}$ médullaire est encore inchangé.

La cause de l'augmentation du flux médullaire au cours de la diurèse aqueuse est inconnue : l'accroissement du flux médullaire interne pourrait être dû en partie à une diminution du court-circuit de l'eau à la base de l'anse vasculaire à cause de la réduction de l'osmolalité médullaire : ainsi le flux sanguin pénétrant dans toute la médullaire ne serait pas modifié mais une plus grande part du sang afférent atteindrait la région papillaire (220).

BERLINER et BENNETT (17) proposent une interprétation différente : la diminution de l'osmolalité médullaire, en diurèse aussi bien aqueuse qu'osmotique, serait due plus à une réabsorption accrue d'eau hors du tube collecteur qu'à une augmentation primitive du flux médullaire ; en effet ces auteurs font remarquer que le tube collecteur reste perméable à l'eau en l'absence d'hormone antidiurétique, et qu'au cours de la diurèse aqueuse le volume de fluide

entrant dans le tube collecteur est important, autorisant une sortie d'eau non négligeable vers l'interstitium médullaire. Dans cette conception, l'accroissement du flux médullaire serait secondaire, et limité au flux médullaire efférent.

2. - Au cours d'une diurèse osmotique le FMR est augmenté, parallèlement à l'augmentation du FSR : ce fait est montré chez le chien, après administration intra-veineuse de glucose à la dose moyenne de 1 g/kg par THURAU et coll. (223). Mais ULLRICH et coll. (231) ajoutent que cet effet est bref et n'existe que sous perfusion de solutions très concentrées : mannitol à 25 % et glucose à 50 %.

L'abaissement du coefficient d'extraction du PAH sous perfusion de mannitol (27, 118, 166) est interprété comme l'indice possible d'une augmentation préférentielle du flux médullaire, puisque la clearance du PAH change peu ; NOONE et SWANN qui constatent une dissipation du gradient sodé médullaire sous diurèse osmotique, aboutissent aux mêmes conclusions (149). BARTHA et coll. (14) utilisant le ^{86}Rb observent aussi une augmentation du FMR. Comme la filtration glomérulaire est diminuée, on pourrait expliquer ces modifications par une vasodilatation limitée aux artères efférentes juxta-médullaires (27).

A l'inverse, LILIENFIELD et MAGANZINI (119) voient le FMR diminuer au cours de la diurèse osmotique ; l'augmentation de la pression interstitielle pourrait entraîner la compression des vasa recta. En fait la méthode employée par ces auteurs pour mesurer le FMR n'est pas à l'abri de toute critique ; d'autre part cette discordance pourrait tenir à des conditions méthodologiques différentes, permettant pour le groupe de KRAMER la mesure du flux médullaire efférent, et dans la technique de LILIENFIELD la mesure du flux afférent (17).

3. - La charge saline produit une élévation de la natriurèse indépendante de la filtration glomérulaire et du taux d'aldostérone : EARLEY et FRIEDLER (49) suggèrent que cette natriurèse serait contemporaine d'une augmentation relative du flux sanguin non cortical, apprécié à partir de E_{PAH} ; les résultats de HELLER (79) vont dans le même sens puisque l'osmolalité papillaire et médullaire interne est abaissée chez les animaux soumis à une perfusion saline ; cette diminution pourrait être expliquée par l'augmentation du FMR.

Les travaux de microponction du groupe de BERLINER ont montré que cette natriurèse était en fait liée à une réduction de la réabsorption sodée proximale ; cette démonstration, confirmée par d'autres équipes, relègue au second plan le mécanisme hypothétique invoqué par EARLEY et FRIEDLER (49). Plus récemment BOVEE

et coll (25), utilisant le PAH et la courbe de lavage du ^{133}Xe , constatent chez le chien que l'augmentation du FSR sous perfusion saline n'intéresse que le compartiment cortical, sans modifier le flux médullaire externe ; cependant la charge sodée semble inférieure à celle employée par EARLEY et FRIEDLER.

SHUSTER et coll. (205) retrouvent les mêmes résultats que EARLEY et FRIEDLER concernant les variations de E_{PAH} sous perfusion saline. Ils indiquent que l'abaissement de ce coefficient est d'autant plus franc que la perfusion est plus rapide ; dans ces conditions la natriurèse est supérieure à celle induite par une perfusion lente. Il était intéressant de savoir si cette excrétion additionnelle de sodium n'était pas en rapport avec l'augmentation du flux sanguin non cortical, et si celle-ci n'inhibait pas la réabsorption sodée dans la branche ascendante de l'anse de Henle, effet qui viendrait s'ajouter à la réduction connue de la réabsorption proximale. SHUSTER et coll. montrent que cette séquence est vraisemblablement erronée puisque le $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ et le contenu sodé papillaire sont plus élevés lorsque la perfusion saline est rapide. La conclusion admise est que le rythme de la perfusion influe sur l'inhibition de la réabsorption sodée proximale et sur la fraction non corticale du flux sanguin ; mais l'importance de la natriurèse ne dépendrait que de la réabsorption proximale ; la réabsorption sodée dans l'anse de Henle augmenterait proportionnellement à l'apport sodé en ce point, rendant compte de l'élévation du contenu sodé papillaire quand l'inhibition de la réabsorption proximale est maximale.

Ce travail permet d'évoquer les relations éventuelles entre la natriurèse et la distribution intrarénale du flux sanguin, problème sur lequel nous reviendrons plus loin.

4. - Les effets de l'hormone antidiurétique (HAD) sur les vaisseaux médullaires ont été contestés : en 1960, THURAU et coll. (223) avaient observé que le $\bar{T}$ médullaire augmentait sous perfusion d'HAD, traduisant une réduction du flux médullaire interne. Mais en 1964, dans sa revue générale, THURAU (220) signale qu'il ne possède aucune preuve de l'action préférentielle de l'HAD sur les vaisseaux médullaires ; le groupe de KRAMER n'a pu démontrer d'effet vasoactif de l'HAD à ce niveau aux doses physiologiques ; à des doses plus élevées, la vasoconstriction touche les vaisseaux corticaux et médullaires. De même AUKLAND (6) qui utilise la clearance de l'hydrogène gazeux, n'observe aucune réduction du flux médullaire sous perfusion d'HAD à la dose de 45 mU/kg/h chez le chien.

Au cours de la restriction hydrique, le flux médullaire serait diminué : HARSING et PELLE (74) chez le chien constatent une réduction très nette du flux médullaire externe mesuré à l'aide du ^{86}Rb . Chez le rat privé d'eau, LAPP et NOLTE (103) voient diminuer le remplissage vasculaire médullaire ; MOFFAT et FOURMAN

apportent des arguments morphologiques en faveur d'une diminution du FMR, appréciée après injection de Thioflavine S (59) ou d'hématies marquées à la Thioflavine S (137).

Ces faits qui ne sont pas incompatibles avec les constatations précédentes suggèrent que la diminution du flux médullaire au cours de la restriction hydrique ne serait pas due à la libération d'HAD endogène.

On peut d'ailleurs s'attendre à ce que la sortie d'eau hors des vasa recta en antidiurèse, allonge les τ médullaires des colorants, sans qu'il existe une réduction du flux sanguin médullaire afférent.

5. - Au cours de l'occlusion urétérale, le flux sanguin médullaire est réduit : chez le chien, les résultats du groupe de KRAMER (220), de GILMORE à l'aide d'une méthode de thermodilution (63) et de HARSING et coll (75) sont concordants : ces derniers, à l'aide du ^{86}Rb , montrent que le flux médullaire est réduit à environ 30 % de sa valeur normale alors que le flux cortical ne s'abaisse qu'à 67 % de sa valeur normale ; le FSR mesuré par le ^{86}Rb est diminué alors que le FSR mesuré selon une méthode directe est augmenté, observation déjà rapportée, dans des conditions expérimentales comparables, en particulier par SELKURT (198). Cette discordance s'expliquerait par le fait que le FSR mesuré par le ^{86}Rb représente le flux capillaire, effectivement réduit pendant l'occlusion urétérale.

La surpression urétérale est accompagnée d'un abaissement de E_{PAH} (198) : celui-ci traduirait donc mal la répartition intrarénale du flux, contrairement à l'hypothèse émise par SELKURT (198). Cet abaissement pourrait être dû, soit à un reflux pyélo-rénal de PAH (147), soit à une rétrodiffusion du PAH à partir du tube collecteur, soit à la stagnation du fluide tubulaire qui limiterait le gradient de concentration de PAH entre le plasma et le fluide tubulaire (220), soit enfin à la réduction du flux capillaire, invoquée plus haut (75). On voit combien E_{PAH} dans des conditions expérimentales, subit l'influence de nombreux facteurs, autres que la distribution intrarénale du flux sanguin.

THURAU (220) fait remarquer qu'au cours de l'occlusion urétérale, la pression partielle d'oxygène mesurée dans la médullaire interne est effondrée, pratiquement nulle ; LEONHARDT et LANDES (113) trouvent de même que la pression partielle d'oxygène dans l'urine est abaissée chez l'homme en cas d'obstruction urétérale et qu'elle s'élève lors de la levée de l'obstacle. Peut-être faut-il voir dans cette anoxie médullaire l'explication de l'abaissement de l'osmolalité médullaire constatée chez l'animal au cours de l'occlusion urétérale et responsable du défaut de concentration des urines noté à la levée d'obstacle (83). Cet exemple montre qu'une di-

minution de l'osmolalité médullaire peut être associée à une diminution du flux sanguin médullaire et que les rapports entre le FMR et l'activité de la branche ascendante de l'anse de Henle sont peut-être étroits.

Peu de documents sont publiés concernant les effets hémodynamiques de l'obstruction urétérale aiguë chez l'homme : MUNCK et coll. (144) à l'aide du ^{133}Xe , d'hématies et d'albumine marquées, indiquent que le flux cortical et le volume vasculaire cortical sont réduits, suggérant une intense vasoconstriction, mais ils ne fournissent aucun renseignement sur le FMR.

6. - L'élévation de la pression de perfusion rénale entraîne une augmentation du flux médullaire : THURAU et coll. (222) apportent la preuve de cette augmentation pour le flux médullaire interne et ils l'expliquent par l'absence d'autorégulation de cette fraction du FSR ; la perte de la capacité de concentration des urines et la diminution de la concentration du sodium dans la papille seraient les conséquences des perturbations hémodynamiques (200). L'abaissement de la pression artérielle a un effet inverse pour le groupe de KRAMER mais nous avons vu plus haut combien le concept de non-autorégulation du FMR méritait peut-être d'être nuancé.

Chez l'homme hypertendu, les anomalies connues de l'excrétion sodée et du pouvoir de concentration urinaire ont suscité une explication hémodynamique comparable (73) ; cependant les études à l'aide des gaz inertes au cours de l'hypertension artérielle, essentielle ou d'origine rénovasculaire, n'ont pas mis en évidence une anomalie particulière du FMR (82, 98, 187) ; dans les travaux publiés, les renseignements cliniques (en particulier la présence ou non d'une insuffisance rénale) sont très insuffisants. Les modifications le plus souvent citées touchent le flux cortical ; les remarques de HOLLENBERG et col. (82), bien que peu détaillées, sont parmi les plus intéressantes puisque chez 6 hypertendus à artériographie rénale anormale, le flux cortical est altéré : chez deux malades il est réduit, mais chez les 4 autres, il est normal tandis que la fraction corticale du FSR est diminuée. Cette mal-distribution possible du flux sanguin intrarénal dans certaines hypertensions artérielles mérite d'être confrontée aux autres informations, habituellement recueillies dans l'exploration d'un hypertendu.

7. - Le système nerveux peut modifier la distribution intrarénale du flux sanguin. TRUETA et coll. (227), BLOCK et coll. (23), INSULL et col. (cité in 197) entre autres le montrent sur des documents anatomiques.

La simple manipulation de l'artère rénale provoque une ischémie corticale superficielle ; la stimulation du bout proximal du nerf sciatique ipsilatéral aggrave cette vasoconstriction, limitée

au cortex (87). L'implantation d'un cathéter artériel réduit transitoirement la fraction corticale du FSR et augmente la fraction médullaire mais l'implantation du même cathéter sur un rein autotransplanté, donc dénervé, ne modifie en rien la répartition intrarénale du flux (183, 184).

La stimulation électrique du système nerveux central, dans la région hypothalamique ou mésencéphalique, chez le chien anesthésié, abaisse le FSR, touchant à la fois le flux cortical et médullaire (88).

Enfin BARGER et HERD (12) signalent que, comme la stimulation des nerfs sympathiques rénaux, l'hypotension dans le sinus carotidien et la dénervation de ce sinus (selon POMERANZ) produisent une diminution du volume relatif de cortex perfusé à un taux normal, tandis qu'une fraction du cortex est perfusée comme la médullaire externe.

8. - La perfusion intraveineuse d'albumine chez le chien pourrait être accompagnée d'une augmentation du FMR ; cette hypothèse émise par ELPERS et SELKURT (53) repose sur des arguments indirects : abaissement de E_{PAH} alors que le Tm_{PAH} est stable, altération de la capacité de concentration, estimation de la quantité de sodium additionné au sang veineux rénal, par suite vraisemblablement du "lavage" du sodium médullaire ; le rein s'adapterait à cette situation en augmentant la réabsorption sodée tubulaire, compensation qui persiste à distance de la perfusion.

Au contraire, la réduction de la natriurèse obtenue chez le chien après perfusion de protéines dans l'artère rénale pourrait être associée à une diminution du FMR due à l'augmentation de la viscosité sanguine (237).

9. - COHEN et coll. soutiennent que l'administration de pyrogènes qui produit une hyperémie rénale et abaisse la concentration sodée médullaire et le $T_{H_2O}^C$, pourrait entraîner une élévation du FMR (42).

II. - Le flux médullaire varie sous l'influence de substances vaso-actives

Pour THURAU (219) l'adrénaline, comme l'angiotensine, diminue à la fois les flux cortical et médullaire, sans effet préférentiel sur ce dernier ; ULLRICH et coll. (231) toutefois remarquent que des concentrations d'adrénaline de $0,2 \mu g$, dans le sang rénal ont seulement de faibles effets sur les zones corticale et médullaire externe, mais produisent une vaso-constriction franche des

vaisseaux de la médullaire interne. Les données recueillies par les anatomistes chez le lapin aboutissent à des conclusions opposées (197, 227). PILKINGTON et coll. indiquent que la perfusion de noradrénaline dans l'artère rénale du chien abaisse le FSR et E_{PAH} , si bien que le FMR est inchangé (166) ; TUTTLE et coll. montrent chez un seul sujet que l'injection intra-artérielle de noradrénaline supprime le 3^e composant et réduit les 2 autres, sur une courbe de lavage du ^{85}Kr (229).

L'angiotensine, chez le chien en particulier (78), est responsable à faibles doses d'une baisse de la diurèse et de la natriurèse et à fortes doses, des effets inverses ; l'hypothèse émise par CANON et coll (34) d'une action de cette drogue sur la vascularisation médullaire dépendant de la dose employée, n'a suscité aucune étude hémodynamique. LEVER, pour rendre compte de ces effets opposés sur la diurèse, propose l'explication suivante : la capacité de concentration urinaire varie avec le FMR, mais si celui-ci est réduit à l'extrême, la dissipation du gradient s'effectue cependant par simple diffusion d'eau hors des vaisseaux par suite du ralentissement excessif du flux sanguin : il existerait ainsi une vitesse optimale du flux, de part et d'autre de laquelle la capacité de concentration serait décroissante (114).

Le flux médullaire serait abaissé sous l'influence des substances vaso-dilatatrices : BARGER et HERD (12) indiquent que l'acétyl-choline et la papavérine dilatent les vaisseaux corticaux mais diminuent le flux médullaire ; HARVEY (76) en étudiant chez le chinchilla le temps de passage d'un colorant au niveau des vasa recta, constate que sous acétyl-choline, le décalage entre le passage dans l'artère rénale et le passage médullaire est accru, ce qui suppose soit une réduction du FMR, soit une expansion du volume sanguin médullaire. Cette conception va à l'encontre du point de vue de KRAMER (93) qui soutient que les vasodilatateurs (papavérine, aminophylline et acétyl-choline) augmentent le FMR ; la diminution de E_{PAH} , sous perfusion intrarénale d'acétylcholine, est citée à l'appui de cette thèse (50, 166). Les mêmes arguments indirects sont avancés pour prouver que le FMR augmente après injection d'hydrazinophthalazine (175, 176, 178), d'aminophylline (33), de bradykinine (13, 91 bis), de dopamine (126) [et même de dextran de faible poids moléculaire (146)].

Parmi les substances vasodilatatrices, les prostaglandines occupent une place d'actualité. La PGE_2 -217 (ou PGA_2 ou médulline) (111) a vu ses effets hémodynamiques rénaux étudiés avec précision par HICKLER et coll. (81) et dans le laboratoire de BARGER (12) ; perfusée dans l'artère rénale du chien, elle augmente le flux cortical et la natriurèse, mais abaisse le flux médullaire externe. Les effets de la prostaglandine PGE_1 sur la circulation médullaire sont moins bien analysés : JOHNSTON et coll. observent seulement que E_{PAH} s'abaisse (86). Il est à remarquer que PGE_2 -217 est

extraite de la médullaire de lapin ; toute relation entre ses propriétés hypotensives et ses effets sur l'hémodynamique intrarénale est aujourd'hui purement spéculative.

Ainsi, tout au moins dans l'expérience de BARGER et HERD (12), les substances vasodilatatrices semblent, pour la plupart, abaisser le flux médullaire alors qu'elles sont responsables d'une natriurèse.

Les mêmes effets sont obtenus après injection de furosémide et d'acide éthacrynique dans l'artère rénale du chien ; en effet BIRTCH et coll. (20) montrent que ces diurétiques réduisent le flux médullaire externe qui devient indissociable du composant médullaire interne ; les résultats sont identiques, en expérimentation aussi bien aiguë que chronique, et sont corroborés par l'analyse microangiographique qui fait la preuve du remplissage incomplet et difficile des capillaires péritubulaires dans la région juxta-médullaire et médullaire externe.

La coexistence d'une diminution du flux juxta-médullaire et d'une augmentation de la natriurèse est signalée aussi par TUTTLE et SADLER (230). Comme les substances vasodilatatrices créent une situation analogue, il est suggéré que ces diurétiques pourraient avoir un effet vasculaire direct ; cependant rien ne prouve que les effets hémodynamique et natriurétique sont directement liés.

Les rapports entre la circulation médullaire et la natriurèse sont inconnus ; cependant on peut concevoir que la réabsorption du sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle et le FMR ne soient pas indépendants. Plusieurs explications, toutes hypothétiques, peuvent être proposées pour rendre compte de l'éventuelle relation entre ces deux facteurs : le volume du fluide tubulaire délivré à la branche ascendante de l'anse de Henle n'est peut-être pas sans influence sur la réabsorption sodée (17) ; il dépend en particulier de la quantité d'eau perdue, lors du trajet descendant de l'anse de Henle, par suite de l'hyperosmolalité médullaire et celle-ci est soumise en partie à l'importance du F. M. R. On peut aussi s'interroger quant au rôle de l'apport d'oxygène par voie sanguine sur l'activité de la branche ascendante de l'anse de Henle ; une réduction du FMR pourrait ainsi être suivie d'une augmentation de la natriurèse. Enfin, on ignore tout des conditions de l'équilibre entre le sodium réabsorbé dans la médullaire rénale et le sodium "lavé", en particulier par le flux sanguin médullaire.

III. - Le flux sanguin médullaire pourrait varier dans certaines circonstances pathologiques.

Bien des propositions réunies dans ce chapitre ne sont

qu'hypothétiques : en effet, dans de nombreux travaux cliniques ou physiopathologiques, une variation du flux médullaire est envisagée, au milieu d'autres facteurs susceptibles, par exemple, d'expliquer certains défauts de concentration des urines. Une mesure approchée du flux médullaire est rarement fournie et l'interprétation du FMR mesuré est parfois aléatoire. On pourrait multiplier les exemples où une modification du FMR pourrait être impliquée ; nous avons délibérément choisi certaines situations physiopathologiques mais il nous est impossible aujourd'hui de savoir si ce choix est fondé sur des critères raisonnables.

1. - Au cours du choc hémorragique le concept d'une diversion du FSR vers les territoires médullaires, aux dépens du cortex, repose sur les travaux anatomiques de TRUETA et coll (227) ; des arguments morphologiques complémentaires sont apportés en particulier par INSULL et coll. (cité in 197) et par BLOCK et coll. (23).

Les résultats hémodynamiques obtenus par KRAMER (92) ne confirment pas le mécanisme de shunt supposé par TRUETA et coll. ; KRAMER insiste cependant sur les effets de la persistance du FMR au cours du choc hémorragique chez le chien. Dans cette situation la suppression de la filtration glomérulaire fait disparaître la réabsorption sodée dans l'anse de Henle alors que le flux médullaire interne est réduit à 25 % de sa valeur normale (le FCR diminue de façon identique) ; la persistance du FMR en l'absence de toute filtration aboutit à la dissipation du gradient osmotique, fait constaté sur des tranches de rein par BOYLAN et ASSHAUER (cité in 92) et suggéré par SELKURT et ELPERS (199) en calculant le nombre de millosmoles déversées dans la circulation veineuse rénale, à partir du FSR et de la différence artério-veineuse de concentration osmolaire. Selon KRAMER, la récupération du pouvoir de concentration des urines par le rein ne dépendrait que de la restauration de la filtration glomérulaire (92).

SELKURT, dans une circonstance expérimentale analogue, soutient que l'ischémie corticale pourrait être totale et que seule la circulation médullaire serait fonctionnelle (196). La constatation d'un coefficient d'extraction du PAH négatif pourrait témoigner d'une rétrodiffusion du PAH de la lumière tubulaire vers les vasa recta ; pour SELKURT la rétrodiffusion pourrait se faire entre le segment large de l'anse ascendante de Henle et le vasa recta, mais cette proposition n'est pas en accord avec les conceptions anatomiques plus récentes (cf. supra). L'extraction négative du PAH pourrait être aussi expliquée par le lavage du PAH (comme de la créatinine, du sodium, etc..) accumulé dans l'anse des vasa recta, par suite de la persistance du FMR.

L'hypothèse de KRAMER et SELKURT trouve une nouvelle confirmation dans le travail de WRIGHT et GANN (244) : l'osmolalité

papillaire est plus élevée si la pression artérielle est abaissée à 40 mm Hg que si elle est maintenue à 60 mm Hg ; l'interprétation de ce résultat suppose que le FMR dépend directement du niveau de pression artérielle.

Les études hémodynamiques à l'aide des gaz inertes ont apporté une nouvelle preuve de la redistribution du flux sanguin intrarénal au cours de l'hypotension artérielle par hémorragie. CARRIERE et coll (36) et TRUNIGER (228) observent une diminution du volume relatif de cortex perfusé par le flux cortical habituel ; une fraction du tissu cortical est perfusée par un flux analogue au flux médullaire externe ; à l'extrême il ne persiste plus qu'une seule exponentielle qui traduit le flux dans les compartiments I et II. L'autoradiographie confirme ces faits, montrant l'ischémie progressive du cortex, commençant dans la région sous-capsulaire. La vaso-constriction corticale externe est aussi bien visible sur les injections vasculaires (12).

Il est intéressant de noter qu'une répartition anormale identique du flux sanguin intrarénal est relevée au cours de nombreuses situations physiopathologiques : hémorragie, stimulation des nerfs sympathiques rénaux, hypotension dans le sinus carotidien, dénervation du sinus carotidien ou insuffisance cardiaque congestive. Cette analogie suggère à BARGER et HERD (11, 12) une disposition vasculaire différente des descriptions habituelles des anatomistes : certaines artères interlobulaires fourniraient des artères afférentes aux glomérules corticaux externes ; d'autres traverseraient le cortex interne sans y donner de branches, et se termineraient dans le cortex superficiel, fournissant des artères afférentes aux glomérules corticaux externes. On s'expliquerait dans cette conception, comment le cortex externe seul, riche en rénine (30), est atteint au cours de perturbations hémodynamiques diverses.

On ne possède bien entendu aucun renseignement sur les effets de l'hypotension hémorragique sur le FMR chez l'homme. LADEFOGED et MUNCK ont eu l'occasion d'enregistrer une courbe de lavage du ^{133}Xe au cours d'une syncope vasovagale : le flux sanguin rénal est transitoirement effondré et il est impossible de savoir si l'ischémie prédomine ou non sur un territoire (101).

2. - Les documents sont rares concernant la distribution intrarénale du flux au cours de l'insuffisance rénale aiguë, et tout spécialement au cours du "rein du choc". La transposition des résultats expérimentaux précédents dans le domaine clinique n'a certainement qu'une valeur limitée : on connaît bien la distinction entre les collapsus simples suivis d'anurie transitoire et les collapsus des états de choc compliqués de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ; la différence entre ces deux situations ne tient peut-être pas seulement à la durée ou au degré de la chute tensionnelle (72).

La présence d'une répartition anormale du flux sanguin intrarénal au cours des insuffisances rénales aiguës (I. R. A.) est suggérée par des données morphologiques, en particulier la topographie de la congestion vasculaire, surtout médullaire, prédominant au niveau de la jonction cortico-médullaire, mais l'application de la conception de TRUETA et coll. (227) en pathologie humaine ne peut être aujourd'hui retenue. VASSALLI et RICHET (236) proposent à l'inverse qu'il existerait un ralentissement de la circulation médullaire au cours de l'IRA, du choc, dont un des mécanismes pourrait être l'augmentation de viscosité du sang médullaire, anormalement riche en hématies à cause de l'ischémie corticale ; les anuries du myélome pourraient relever de la même explication.

Les études hémodynamiques ont toutes démontré que le FSR persiste, bien que réduit, au cours de l'IRA ; les renseignements sur le flux médullaire sont plus fragmentaires. Pour REUBI et coll. (175, 176, 177) au cours des anuries aiguës, le $\bar{t}$ méd. du colorant est allongé, comme il l'est aussi au cours de toutes les néphropathies chroniques ; la fraction médullaire du FSR paraît normale, mais le FMR est abaissé en valeur absolue ; le FMR ne se modifie guère à la phase de reprise de diurèse bien que dans 2 cas la fraction médullaire du FSR semble augmenter (177). SHALDON et coll. (203, 204) mesurent après injection intraveineuse le $\bar{t}$ rénal des hématies ^{51}Cr et de l'albumine ^{131}I : les hématies ont un $\bar{t}$ raccourci au cours de l'I. R. A. ($4,7 \pm 0,74$ sec. contre $9,56 \pm 1,1$ sec) ; cette constatation pourrait être expliquée soit par un shunt post-glomérulaire des globules rouges, soit par une réduction sélective du flux médullaire qui, supprimant le transit médullaire lent, raccourcirait le $\bar{t}$ global des hématies ; la signification de ces données chez des sujets anémiques, est contestée par REUBI (203). PEDERSEN et coll (160) par leur méthode de comptage externe, ne retrouvent pas les résultats de SHALDON et coll. puisque les $\bar{t}$ des globules rouges et du plasma sont parallèlement augmentés au cours de l'IRA. Enfin MUNCK fait état d'une courbe de lavage du ^{133}Xe au cours d'une IRA compliquant une toxémie gravidique : la courbe est enregistrée au 5e jour de la maladie alors que la clearance de la créatinine est de 0,5 ml/min et que l'urée sanguine atteint 320 cg/l ; sur cette courbe le flux cortical, mesuré à partir de k, est réduit au tiers de sa valeur normale et le flux des deux autres composants est normal ; aucun renseignement n'est donné sur le volume de tissu perfusé (143).

L'étude de la circulation médullaire au cours des nécroses corticales serait vraisemblablement instructive car tous les auteurs remarquent que le cortex juxta-médullaire est le plus souvent respecté (23, 227, 236) ; on pourrait posséder ainsi un modèle quasi-expérimental où seule subsisterait la circulation juxta-médullaire et médullaire. RIESELBACH et coll. ont commencé, à partir de nécroses corticales incomplètes chez l'homme, l'étude fonctionnelle et séparée des néphrons à anse longue : ces auteurs n'ont pas mesuré en particulier E_{PAH} et une exploration hémodynamique serait souhaitable dans de tels cas (180).

3. - Au cours de l'insuffisance cardiaque congestive expérimentale BARGER et HERD (12) observent une distribution anormale du flux sanguin intrarénal : la production de l'insuffisance tri-cuspidienne crée, dans le cortex, deux régions différemment perfusées, l'une externe perfusée au taux habituel mais ne recevant plus que 47 % du ^{85}Kr injecté, l'autre interne confondue avec la médullaire externe, ces deux aires combinées recevant 50 % du ^{85}Kr . L'insuffisance cardiaque est patente quand une sténose de l'artère pulmonaire est associée à la lésion valvulaire précédente ; la réduction du flux cortical et l'augmentation du flux médullaire sont, à ce stade, plus marquées.

La répartition intrarénale du flux peut être normalisée par la perfusion dans l'artère rénale d'un agent alpha-bloquant, la dibenzylène ; parallèlement la natriurèse augmente. Le furosemide et l'acide éthacrynique, comme chez l'animal normal, réduisent le flux médullaire externe et entraînent une natriurèse (12).

4. - L'hypothèse est souvent émise qu'il existerait chez le cirrhotique, une augmentation du FMR (85, 235) : celle-ci pourrait rendre compte du défaut de concentration observé chez le cirrhotique ascitique, indépendant du défaut de dilution et non amélioré par la perfusion saline ou la perfusion de mannitol. L'évolution de $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ en fonction de la clearance osmolaire sous diurèse osmotique suggère même à JICK et coll. (85) que la diurèse osmotique pourrait aggraver le défaut de concentration par l'augmentation du FMR qu'elle provoque.

L'abaissement de E_{PAH} , signalé par SCHROEDER et coll (194) mais non par d'autres groupes, ne peut être considéré comme le reflet d'une augmentation du FMR puisque la fonction tubulaire de sécrétion du PAH est anormale, peut-être par suite d'une inhibition compétitive par certains acides aminés ou d'une kaliopénie importante.

Les courbes de dilution d'un colorant n'ont apporté aucun renseignement complémentaire, mais elles ont été recueillies chez des malades cirrhotiques en insuffisance rénale (226 bis).

Il serait tentant de rapprocher, au cours des cirrhoses du foie, l'excrétion sodée insuffisante d'une éventuelle augmentation du flux médullaire.

L'altération de la capacité de concentration urinaire chez l'hyperthyroïdien, pourrait être liée à une élévation du FMR ; il en serait de même de la polyurie induite chez l'animal par l'administration d'extraits thyroïdiens (46).

5. - La nécrose papillaire est habituellement considérée comme une nécrose ischémique (72). Selon LAGERGREN et LJUNQVIST (cité in 72) elle serait la conséquence de la réduction du nombre des artérioles post-glomérulaires et des vasa recta qui en naissent ; la fibrose entourant les glomérules juxta-médullaires, entraînerait l'occlusion progressive de ces vaisseaux ; toutefois dans certaines nécroses papillaires expérimentales l'ischémie pourrait jouer un rôle moins important (123). KINCAID-SMITH et coll (90) insistent récemment sur les lésions des vasa recta observées dans la néphropathie expérimentale créée par l'administration d'analgésiques : ces lésions succèdent à la fibrose interstitielle ; elles sont surtout fréquentes si plusieurs analgésiques (aspirine, phénacétine, caféine) sont administrés conjointement ; elles peuvent conduire chez le rat, comme chez l'homme, à la nécrose papillaire.

La nécrose papillaire, fréquente au cours de la drépanocytose, pourrait aussi relever de l'obstruction des vasa recta (48). PERILLIE et EPSTEIN remarquent que chez les sujets atteints de drépanocytose la capacité de concentration urinaire est insuffisante ; ce défaut est corrigé sous diurèse osmotique ou par transfusions globulaires, tout au moins chez l'enfant (211). Ces faits seraient expliqués par la falciformation des hématies malades, dans la médullaire hypertonique, augmentant la viscosité du sang et réduisant le FMR ; l'anoxie qui en résulte, diminue la réabsorption sodée dans l'anse de Henle ; l'hyperosmolalité médullaire tend ainsi à s'abaisser. Le taux final de FMR dépend du point d'équilibre de ce système ; la diurèse osmotique qui améliore la perfusion médullaire, protège du même coup l'anse de Henle de l'anoxie et rétablit la capacité de concentration (55).

La fragilité de la médullaire rénale vis à vis des infections a été expérimentalement démontrée ; la localisation prédominante des lésions de pyélonéphrite dans la médullaire est une notion couramment admise (21). BLACK évoque les multiples mécanismes, parmi lesquels l'hyperosmolalité, qui pourraient rendre compte de la susceptibilité médullaire à l'infection. Enfin la pénétration dans la médullaire des antibiotiques apportés par voie sanguine dépend en partie du FMR (21) : les conclusions thérapeutiques qu'on pourrait tirer de cette relation, sont encore imprécises.

6. - Certaines modifications de la répartition intrarénale du flux sanguin ont été décrites au cours de l'homotransplantation rénale. Nous limiterons très étroitement notre propos à ces études, sans envisager le rôle éventuel des phénomènes vasculaires dans le mécanisme du rejet.

ALMGARD et coll (3) insistent sur les anastomoses artério-veineuses qu'ils ont vues dans les homogreffes rénales chez le chien, dans le cortex externe et juxta-médullaire ; elles seraient le

résultat de la nécrose vasculaire.

Chez le chien ne recevant pas de traitement immuno-dépresseur, l'analyse des courbes sériées de "lavage" du ^{133}Xe montre au cours du rejet que la fraction corticale du FSR et la masse tissulaire perfusée par le composant I diminuent avant même que le FSR s'abaisse et que l'urée sanguine s'élève nettement (173, 183). L'autoradiographie au ^{85}Kr confirme l'ischémie corticale. On doit remarquer que la distribution anormale du flux constatée au cours du rejet n'est pas pathognomonique de cette situation : ROSEN et coll. signalent avoir observé la même distribution au cours de deux thromboses artérielles et d'une thrombose veineuse du rein transplanté (183). Aucun travail n'a été publié concernant les altérations produites sur la courbe de "lavage" par les obstructions veineuses rénales.

CONCLUSIONS

L'étude de la circulation médullaire rénale offre un intérêt tout particulier depuis qu'est admise la théorie du contre-courant proposée par KUHN, WIRZ et HARGITAY, et appliquée à la formation de l'urine. Cependant, à cause de difficultés méthodologiques, les informations concernant la circulation médullaire rénale sont encore rares.

La vascularisation médullaire dépend avant tout des artères efférentes des glomérules juxta-médullaires auxquelles font suite les vasa recta ; les glomérules juxta-médullaires appartiennent aux néphrons à anse longue dont le trajet est voisin de celui des vasa recta. L'organisation de la vascularisation médullaire se fait selon deux axes : longitudinalement, dans la région médullaire externe, les vasa recta se groupent en faisceaux, isolés des branches ascendantes des anses de Henle, tandis que, dans la région médullaire interne, il n'existe qu'un plexus vasculaire plus lâche d'où naissent les branches ascendantes des vasa recta, si bien qu'on ne peut individualiser d'anse vasculaire complète. Transversalement on distingue, dans la région médullaire externe, d'une part les vasa recta qui plongent directement vers la papille, d'autre part le réseau capillaire, dense, issu de branches nées des artères efférentes juxtamédullaires et qui irrigue les tubes de cette région, tout spécialement le segment large ascendant des anses de Henle. Enfin, la structure des vasa recta permet d'opposer la branche descendante à endothélium continu et la branche ascendante à endothélium parfois fenestré ; des cellules péri-vasculaires situées entre les deux branches semblent prolonger, dans la région médullaire interne, le manchon musculaire lisse qui entoure la partie proximale des vasa recta.

Le concept de flux sanguin médullaire n'est pas clairement défini : en effet, le flux apprécié dépend de l'indicateur employé dont la destinée dans la médullaire rénale est variable ; d'autre part le flux médullaire efférent doit être supérieur au flux afférent, ce qui rend ambiguë l'interprétation de certains résultats.

L'absence d'autorégulation du flux sanguin médullaire a été vérifiée par le groupe de KRAMER pour le flux médullaire interne, mais elle n'a jamais été démontrée pour le flux médullaire externe.

La technique de microponction appliquée aux vasa recta a apporté la preuve que le gradient osmotique cortico-papillaire intéressait aussi bien le sang des vasa recta que le fluide tubulaire ; la microponction et les techniques apparentées renseignent aussi sur la concentration d'albumine dans le sang des vasa recta et sur les échanges, en particulier de sodium, entre les différents éléments de la médullaire rénale ; les résultats de ces travaux ne sont pas tous concordants.

Les vasa recta fonctionnent comme un système d'échange par contre-courant ; l'hypothèse selon laquelle une ultra-filtration le long des vasa recta serait à l'origine du gradient de concentration, en utilisant la pression hydrostatique comme source d'énergie pour le système de multiplication, paraît improbable. Le rôle du flux sanguin médullaire dans le maintien ou la dissipation du gradient osmotique est indéniable, mais la relation entre le flux sanguin et les autres facteurs déterminant l'hypertonie osmotique médullaire est imprécise.

Le flux médullaire ne dépasse pas normalement 10 % du flux sanguin rénal ; sa mesure repose essentiellement sur deux types de méthodes : l'une fondée sur la dilution d'un indicateur coloré, l'autre sur le "lavage" d'un gaz inerte. La première méthode a fourni les renseignements de base sur la circulation médullaire, mais elle nécessite l'enregistrement in situ du passage du colorant et se voit donc limitée à des fins expérimentales ; l'interprétation des courbes de dilution recueillies dans le sang veineux rénal semble aléatoire et n'autorise vraisemblablement pas une analyse précise du flux médullaire. L'enregistrement de la courbe de "lavage" d'un gaz inerte radioactif permet d'apprécier le flux capillaire médullaire ; cette méthode est applicable à l'homme mais elle a plusieurs limites :

- a) le flux ne peut être exprimé que par gramme de tissu
- b) le flux mesuré n'a de sens que rapporté au volume de tissu perfusé, et dans des circonstances pathologiques, cette réserve est essentielle
- c) la signification du flux médullaire interne est discutable puisque le gaz inerte parvient faiblement et tardivement dans la région médullaire interne et que le flux urinaire participe, selon toute vraisemblance, au "lavage" médullaire interne.

Grâce à ces méthodes d'investigation, les variations du flux médullaire commencent à être inventoriées au cours de diverses situations physiologiques et pathologiques : diurèse osmotique, perfusion de diurétiques ou de substances vasodilatatrices dans l'artère rénale, choc hémorragique, insuffisance cardiaque expérimentale, homotransplantation rénale, etc... Dans de nombreux travaux, une variation du flux médullaire est invoquée sur des arguments indirects, sans preuve hémodynamique. Si la plupart des hypothèses

soulevées sont aujourd'hui gratuites, elles ont cependant le mérite de faire naître de nouveaux problèmes parmi lesquels se situent les éventuels rapports entre la natriurèse et le flux sanguin médullaire.

Vu le Président de Thèse :

Professeur J. HAMBURGER

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1.- ADEBAHR G.

Beitrag zur Morphologie der vasa afferentia und efferentia der juxtamedullären Glomeruli der menschlichen Niere.
Z. mikr.-anat. Forsch., 68, 48, 1962.

2.- ADEBAHR G.

Morphologische Besonderheiten an der arteriellen Strombahn der juxtamedullären Glomeruli in der Niere von Ratte und Kaninchen.
Z. Zellforsch., 59, 577, 1963.

2 bis.- ALLEN A.C.

The kidney. Medical and surgical diseases - 1 vol.
583 p., New-York, 1951, Grune and Stratton, éd.

3.- ALMGARD L.E., GRANBERG P.O., LAGERGREN C.,
LJUNGQVIST A.

The intrarenal vascular reaction of the canine renal allograft to immuno-depressive treatment.
Nephron, 4, 32, 1967.

4.- AMIEL C., ARDAILLOU R., SAVIER C., KIN G., PELE M.F.
et RICHET G.

Diminution de la production apparente d'ammoniac par le rein et augmentation probable de la pNH₃ médullaire après après injection intraveineuse d'acétazolamide à l'homme normal.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 10, 1093, 1965.

5.- ANDRYSEK O., SCHÜCK O., ANDRYSKOVÁ J.

Macro-radioautographic localization of bromine-82, Rubidium-86 and Phosphorus-32 in the canine kidney.
Nature (Lond.), 193, 283, 1962.

6.- AUKLAND K.

Study of renal circulation with inert gas ; measurements in tissue.

In Proc. 3rd int. Congr. Nephrol. Washington 1966, vol 1, Basel- New-York, Karger, éd., p.188.

7.- AUKLAND K.

Renal medullary heat clearance in the dog

Circulat. Res., 20, 194, 1967.

8.- AUKLAND K. et BERLINER R.W.

Renal medullary countercurrent system studied with hydrogen gas.

Circulat. Res., 15, 430, 1964.

9.- BALDWIN D.S., LOWENSTEIN J. et CHASIS H.

Renal hemodynamic response to osmotic diuresis in man.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 125, 1259, 1967.

10.- BARGER A.C.

Cortical and medullary blood flow.

In Progress in pyelonephritis, 1 vol., Davis Company, éd., Philadelphia, 1965, p.398.

11.- BARGER A.C.

Renal hemodynamic factors in congestive heart failure

Ann. N.Y. Acad. Sci., 139, 276, 1966.

12.- BARGER A.C. et HERD J.A.

Study of renal circulation in the unanesthetized dog with inert gases : external counting.

In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966, vol. 1, Basel, New-York, 1967. Karger éd. p.174.

13.- BARRACLOUGH M.A. et MILLS I.H.

Effect of bradykinin on renal function

Clin. Sci., 28, 69, 1965.

14.- BARTHA J., HARZA T. et HÁRSING L.

Die intrarenale Verteilung der durch die Niere strömenden Blutmenge in der osmotischen Diurese und unter "stop flow" - Bedingungen.

Pflügers Arch. ges. Physiol., 288, 315, 1966.

15.- BASSINGTHWAIGHTE J.B.

Circulatory transport and convolution integral.

Proc. Mayo Clinic, 42, 137, 1967.

16.- BELL G. et HARPPER A.M.

Measurement of local blood flow in the renal cortex
from the clearance of Krypton 85.
J. Surg. Res., 5, 382, 1965.

16 Bis.- BELL R.D., HENRY L.P., JONES E.W., et KEYL M.J.

Intrarenal distribution of lymphatics and their physiological implications.
Fed. Proc., 26, 438, 1967.

17.- BERLINER R.W. et BENNETT C.M.

Concentration of urine in the Mammalian kidney.
Amer. J. Med., 42, 777, 1967.

18.- BERNANKE D. et EPSTEIN F.H.

Metabolism of the renal medulla
Amer. J. Physiol., 208, 541, 1965.

19.- BIALESTOCK D.

The extra-glomerular arterial circulation of the renal tubules.
Anat. Rec., 129, 53, 1957.

20.- BIRTCH A.G., ZAKHEIM R.M., JONES L.G. et BARGER A.C.

Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid.
Circulat. Res., 21, 869, 1967.

21.- BLACK D.A.K.

Renal rete mirabile
Lancet (2), 1141, 1965.

22.- BLANDY J.P., SEAR., WILKS R.

The physiological basis of the use of Rubidium-86 to measure renal blood by external scintillation counting.
Brit. J. Urol., 37, 499, 1965.

23.- BLOCK M.A., WARIM K.G. et MANN F.C.

Certain features of the vascular beds of the corticomedullary and medullary regions of the kidney.
Arch. Path., 53, 437, 1952.

- 24.- BOTTICELLI J.T., LANGE R.L. and CARLISLE R.P.

Renal vascular passage of red blood cells and plasma :
derivation of transfer functions.
Amer. J. Physiol., 212, 1086, 1967.

- 25.- SOVEE K.C., CRYSTAL R.C. et WEBSTER G.D.

Intrarenal distribution of blood flow following saline
loading measured with Xe-133.
Clin. Res., 15, 352, 1967.

- 26.- BRADLEY S.E.

L'hétérogénéité fonctionnelle et anatomique des glomérules.
In Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1 vol,
1966 Paris, Ed. Méd. Flammarion, p.67.

27. BRAUN W.E. et LILIENTHIELD L.S.

Renal hemodynamic effects of hypertonic mannitol
infusion.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 114, 1, 1963.

- 28.- BREWER D.B.

Electron microscopy of the kidney.
J. clin. Pathol., 18, 500, 1965.

- 29.- BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F., PARKER R.A.,
et ROBERTSON J.I.S.

The assay of renin in single glomeruli in the normal
rabbit and the appearance of the juxtaglomerular
apparatus.
J. Physiol. (Lond) 176, 419, 1965.

- 30.- BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F., PARKER R.A.,
et ROBERTSON J.I.S.

The assay of renin in single glomeruli and the appearance
of the juxtaglomerular apparatus in the rabbit following
renal artery constriction.
Clin. Sci., 33, 223, 1966.

- 31.- BROWN J.J., LEVER A.F. et ROBERTSON J.I.S.

Renin and angiotensin in health and disease (1st Part)
Schweiz. med. Wschr., 97, 1635, 1967.

- 32.- BRUN C., CRONE C., DAVIDSEN H.G., FABRICIUS J.,
TYBJAERG HANSEN A., LASSEN N.A. et MUNCK O.

Renal blood flow in anuric human subject determined

by use of radioactive Krypton 85.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 89, 687, 1955.

- 33.- BUCHBORN E., ANASTASAKIS S., et EDEL H.

Zum Wirkungsmechanismus des Euphyllinals Diureticum
Klin. Wschr., 39, 784, 1961.

- 34.- CANNON P.J., AMES R.P., LARAGH J.H.

Indirect action of angiotensin infusion to inhibit renal
tubular sodium reabsorption in dogs.
Amer. J. Physiol., 211, 1021, 1966.

- 35.- CARONÉ F.A., EVERETT B.A., BLONDEEL N.J. et
STOLARCZYK J.

Renal localization of albumin and its function in the
concentrating mechanism.
Amer. J. Physiol. 212, 387, 1967.

- 36.- CARRIERE S., THORBURN G.D., O'MORCHOE C.C.C.
et BARGER A.C.

Intrarenal distribution of blood flow in dogs during
hemorrhagic hypotension.
Circulat. Res., 19, 167, 1966.

- 37.- CAULET T., DIEBOLD J., et REYNES M.

Vascularisation de la médullaire du rein normal et pa-
thologique. Etude par la méthode des injections vascu-
laires.
Ann. Anat. Path., 11, 349, 1966.

- 38.- CHINARD F.P.

Comparative renal excretions of glomerular substances
following "instantaneous", injection into a renal artery.
Amer. J. Physiol., 180, 617, 1965.

- 39.- CHINARD F.P.

Evidence for a diffusion by-pass of the renal cortical
vascular system.
In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966,
(Abstracts)p.171.

- 40.- CHINARD F.P., et ENNS T.

Relative renal excretion patterns of sodium ion, chloride
ion, urea water and glomerular substances.
Amer. J. Physiol., 182, 247, 1955.

42. - CHINARD F.P., ENNS T., NOLAN M.F.

Arterial hematocrit and separation of cells and plasma
in the dog kidney.
Amer. J. Physiol., 207, 128, 1964.

43. - COHEN J.M., GOODMAN S., YUNIS S.L., LEWITT M.F.,
LASSITER W.E.

Effects of a pyrogen reaction on urine concentration in
the dog.
Amer. J. Physiol., 209, 1007, 1965.

44. - JOHN J.N., et GOMBOS E.A.

An indicator-dilution method for measuring renal blood
flow in man.
Clin. Res., 12, 69, 1964.

45. - JOHN J.N. et GOMBOS E.A.

Unilateral renal hemodynamics studied by an indicator-
dilution technique in man.
Amer. J. Physiol., 209, 1199, 1965.

46. - JOHNEY M.A., MYLLE M., LASSITER W.E., et
GOTSCHALK C.W.

Renal tubular transport of water, solute, and PAH in rats
loaded with isotonic saline.
Amer. J. Physiol., 209, 1199, 1965.

47. - CUTLER B.E., GLATTE H. et DOWLING J.T.

Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating
mechanism in humans.
J. clin. Endocr., 27, 453, 1967.

48. - DEETLEN S., BRECHTELSSAUER H. et KRAMER K.

Hämodynamik des Nierenmarks - III - Mitteilung :
Perfusionspassagezeiten in äußerer Markzone und V.
renalis. Die Durchblutungsverteilung in der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 279, 281, 1964.

49. - DRESS L.W.

Sickle cell crises. Ward Burdick award contribution
Amer. J. clin. Path., 44, 1, 1965.

50. - EARLEY L.E. et FRIEDLER R.M.

Changes in renal blood flow and possibly the intrarenal
distribution of blood during the vasculitis accompanying

saline loading in the dog.

J. clin. Invest., 44, 929, 1965.

- 50.- EARLEY L.E., ET FRIEDLER R.M.

Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion.

J. clin. Invest., 44, 1857, 1965.

- 51.- EDWARDS J.G.

Efferent arterioles of glomeruli in the juxtamedullary zone of the human kidney.

Anat. rec., 125, 521, 1956.

- 52.- EFFROS R.M., LOWENSTEIN J., BALDWIN D.S., CHINARD F.P.

Vascular and extravascular volumes of the kidney of man.

Circulat. Res. 20, 162, 1967.

- 53.- ELPERS M.J., et SELKURT E.E.

Effects of albumin infusion on renal function in the dog.

Amer. J. Physiol., 205, 153, 1963.

- 54.- EMERY E.W., GOWENLOCK A.H., RIDDEL A.G., et BLACK D.A.K.

Intrarenal variations in hæmatocrit.

Clin. Sci., 18, 205, 1959.

- 55.- EPSTEIN F.H.

Disorders of renal concentrating ability.

In : Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol. Washington 1966, vol. 3, Basel-New-York 1967, Karger, éd. p.170.

- 56.- FAARUP P.

On the morphology of the juxtaglomerular apparatus.

Acta anat. (Basel), 60, 20, 1965.

- 57.- FAARUP P., et CHRISTENSEN H.E.

Substructures in basement membranes of the renal medulla studied in freeze-dried tissue.

Acta path. microbiol. scand., 64, 71, 1965.

- 58.- FOURMAN J.

The effect of variations in hydration on the pathway of the blood in the renal medulla.

J. Physiol. (Lond.), 172, 58 (P), 1964.

59.- FOURMAN J., et MOFFAT D.B.

The effect of the water intake on the efferent arterioles of the juxtamedullary glomeruli.

In : C.R. 2e Congrès int. Néphrologie, Prague, 1963, 1 vol, Amsterdam, 1964, Excerpta Medica, éd., p.627.

60.- FRIEDBERG E.C.

The distribution of the juxtaglomerular granules and the macula densa in the normal cortex of mouse.

Lab. Invest., 13, 1003, 1964.

61.- FRIEDBERG E.C.

Zonal variations in the juxtaglomerular granules in mice of different ages.

Nephron, 2, 230, 1965.

62.- GERTZ K.H., MANGDS J.A., BRAUN G., et PAGEL H.D.

Pressure in the glomerular capillaries of the rat kidney and its relation to arterial blood pressure.

Pflügers Arch., ges. Physiol., 288, 369, 1966.

63.- GILMORE J.P.

Renal vascular resistance during elevated ureteral pressure.

Circulat. Res., 14 et 15, Suppl. 1, 148, 1964.

64.- GLASER W., STUTMAN J.M., BIANCHI M.

The functional distribution of renal blood flow determined by an indicator method during simultaneous recording from the renal artery and vein.

In : Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966, (Abstracts) p.198.

65.- GOLDBERG M.

Studies of the acute renal effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton 85.

J. clin. Invest., 41, 2112, 1962.

66.- GOMEZ D.M., DEMEESTER M., STEINMETZ P.R.,
LOWENSTEIN J., SAMMONS B.P., BALDWIN D.S.,
CHASIS H.

Functional blood volume and distribution of specific blood flow in the kidney of man.

J. appl. Physiol. 20, 703, 1965.

67.- GOTTSCHALK C.W.

Micropunctive studies of tubular function in the mammalian kidney.
The Physiologist, 4, 35, 1961.

67 Bis.- GOTTSCHALK C.W.

Osmotic concentration and dilution of the urine.
Amer. J. Med., 36, 670, 1964.

68.- GOTTSCHALK C.W., LASSITER W.E., et MYLLE M.

Studies of the composition of vasa recta plasma in the hamster kidney.
In : Proc. of the XXII Congress of Physiol. Sci., 1 vol., Amsterdam 1962, Excerpta Medica, éd., p.375.

69.- GOTTSCHALK C.W., et MYLLE M.

Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism : evidence for the countercurrent hypothesis.
Amer. J. Physiol., 196, 927, 1959.

70.- GRANBERG P.O., LAGERGRÉN C., et LJUNGQVIST A.

Aspects of the juxtamedullary circulation of the kidney.
Acta chir. scand., 127, 399, 1964.

71.- GUINNEBAULT M.

Les modalités de l'excrétion rénale de l'eau, du sodium et du potassium. Etude cinétique à l'aide d'indicateurs nucléaires.
J. Physiol. (Paris), 56, suppl. X, 1964.

72.- HAMBURGER J., RICHET G., GROSNIER J., ANTOINE B., DUCROT H., FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.P., et MONTERA H. de.

Néphrologie, 2 vol. 1800 p., Paris 1966, Ed. Méd. Flammarion.

73.- HANENSON I.B., RICANATI E., et POLASKY N.

Studies on the mechanism of the abnormal sodium excretion in arterial hypertension.
Circulation, 28, 867, 1963.

74.- HÁRSING L., et PELLEY K.

Die Bestimmung der Nierenmarkdurchblutung auf Grund der Ablagerung und Verteilung von 86 Rb.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 302, 1965.

- 75.- HÁRSING L., SZÁNTÓ G., et BARTHA J.
Renal circulation during stop flow in the dog.
Amer. J. Physiol., 213, 935, 1967.
- 76.- HARVEY R.B.
Vasa recta flow changes produced by ACh.
Fed. Proc. 26, 437, 1967.
- 77.- HATCH F.E., CULBERTSON J.W., DIGGS L.W.
Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease.
J. clin. Invest., 46, 336, 1967.
- 78.- HEALY J.K., BARCENA C., O'CONNEL J.M.B. et SCHREINER G.E.
Renal and pressor action of angiotensin in the normal dog.
Amer. J. Physiol., 208, 1093, 1965.
- 79.- HELLER J.
The composition of renal medulla during natriuresis accompanying saline loading in the rat.
Experientia (Basel), 22, 838, 1966.
- 80.- HERZOG J., JOHNSTON H., et LAULER D.
Comparative natriuretic effect of Prostaglandin E₁ and E₂-217 in the dog kidney.
Clin. Res., 15, 360, 1967.
- 81.- HICKLER R.B., BIRBARI A.E., QURESHI E., et KARNOVSKY M.L.
The renomedullary vasodilator lipid : its identification as prostaglandin E₂-217 and its pharmacological activity.
In : Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966, (Abstracts), p.210.
- 82.- HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., BASCH R.I., et MERRILL J.P.
Intrarenal blood flow distribution in hypertensive man.
J. clin. Invest., 46, 1072, 1967.
- 83.- JAENIKE J.R., et BRAY G.A.
Effects of acute transitory urinary obstruction in the dog.
Amer. J. Physiol., 199, 1219, 1960.
- 84.- JAMISON R.L., BENNETT C.M., et BERLINER R.W.
Countercurrent multiplication by the thin loops of henle.
Amer. J. Physiol. 212, 357, 1967.

- 85.- JICK H., KAMM D.E., SNYDER J.G., MORRISON R.S.,
CHALMERS T.C.
On the concentrating defect in cirrhosis of the liver.
J. clin. Invest., 43, 258, 1964.
- 86.- JOHNSTON H.H., HERZOG J.P., et LAULER D.P.
Effect of prostaglandin E₁ on renal hemodynamics, sodium
and water excretion.
Amer. J. Physiol. 213, 939, 1967.
- 87.- JONES L.G., HERD J.A., et GOTTDIENER D.
Renal cortical blood flow during surgery and afferent
nerve stimulation.
Fed. Proc., 25, 1, 266, 1966.
- 88.- JONES L.G., HERD J.A., et WISHNER S.H.
Intrarenal distribution of blood flow during electrical
stimulation of the C.N.S.
Fed. Proc. 26, 437, 1967.
- 89.- KEMP E., HØEDT-RASMUSSEN K., BJERRUM J.K., FAHRENKRUG A.,
et LADEFOGED J.
A new method for determination of divided renal blood-flow
in man.
Lancet, (1), 1402, 1963.
- 90.- KINCAID-SMITH P., SAKER B.M., et Mc KENZIE I.F.C.
Lesions in the vasa recta in experimental analgesic
nephropathy.
Lancet (1), 24, 1968.
- 91.- KIOSCHOS J.M., KIRKENDALL W.M., VALENCA M.R.,
FITZ A.E.
Unilateral renal hemodynamics and characteristics of
dye-dilution curves in patients with 91 Bis.- hyperten-
sion and renal disease.
Circulation, 35, 229, 1967.
- 91 Bis.- KÖVÉR G., SZOCS É., et TEMLER E.
Effect of bradykinin on renal function.
Acta physiol. Acad. Sci. hung. 33, 11, 1968.
- 92.- KRAMER K.
Renal failure in shock.
In Shock pathogenesis and therapy. An international
Symposium, 1 vol., Stockholm 1961, Springer, éd., 1962, p.134.

- 93.- KRAMER K.
Responsabilité de la circulation médullaire dans la formation de l'urine.
In Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1 vol., Paris 1966, Ed. Méd. Flammarion, p.65.
- 94.- KRAMER K., THURAU K., et DEETJEN P.
Hämodynamik des Nierenmarks. 1 Mitteilung. Capilläre Passagzeit, Blutvolumen, Durchblutung, Gewebshämatokrit und O_2 -Verbrauch des Nierenmarks in situ.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 270, 251, 1960.
- 95.- KRIZ W.
Der architektonische und funktionelle Aufbau der Rattenniere.
Z. Zellforsch., 82, 495, 1967.
- 96.- von KÜGELGEN A., et BRAUNGER B.
Quantitative Untersuchungen über Kapillaren und Tubuli der Hundeniere.
Z. Zellforsch. 57, 766, 1962.
- 97.- von KÜGELGEN A., KUHLO B., KUHLO W., et OTTO J.K.
Die Gefässarchitektur der Niere. Untersuchungen an der Hundeniere.
1 vol., Stuttgart, 1959, Thieme, éd.
- 98.- LADEFOGED J.
Measurements of the renal blood flow in man with the 133 Xenon wash-out technique. A description of the method.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 18, 299, 1966.
- 99.- LADEFOGED J.
Measurements of renal blood flow with the Xenon-133 wash-out technique.
In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington, 1966 (Abstracts) p.226.
- 100.- LADEFOGED J., et KEMP E.
A new method for determination of divided renal blood flow in man by use of radioactive inert gas.
In C.R. 2e Congrès int. Néphrologie, Prague, 1963
1 vol., Amsterdam 1964, Excerpta Medica, éd., p.481.

101.- LADEFOGED J., et MUNCK O.

Renal blood flow during fainting measured with the 133 Xenon wash-out technique.
Nephron 3, 59, 1966.

102.- LADEFOGED J., PEDERSEN F., DOUTHEIL U., DEETJEN P.
et SELKURT E.E.

Renal blood flow measured with Xenon-133 wash-out technique and with an electromagnetic flowmeter.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 284, 195, 1965.

103.- LAPP H. et NOLTE A.

Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Mark der Rattenniere bei Harnkonzentrierung und Harnverdünnung.
Frankfurt Z. Path., 71, 617, 1962.

104.- LASSEN N.A., et LONGLEY J.B.

Concurrent exchange in vessels of renal medulla.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 106, 743, 1961.

105.- LASSITER W.E., GOTTSCHALK C.W., et MYLLE M.

Albumin concentration and osmolality of vasa recta in hamster papilla.
Clin. Res., 10, 66, 1962.

106.- LASSITER W.E., MYLLE M., et GOTTSCHALK C.W.

Urea C 14 concentration in vasa recta plasma and collecting duct urine of weanling rats.
Fed. Proc. 24, 582, 1965.

107.- LATTI H., MAUNSBACH A.B., et OSVALDO L.

The fine structure of renal tubules in cortex and medulla
In Ultrastructure of the kidney, 1 vol., New York-London, Academic Press, éd., p.1.

108.- LEBRIE S.J.

Renal peritubular capillary permeability to macromolecules
Amer. J. Physiol., 213, 1225, 1967.

109.- LEBRIE S.J., et MAYERSON H.S.

Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph.
Amer. J. Physiol., 198, 1037, 1960.

- 110.- LECHENE C., GUINNEBAULT M., et MOREL F.
 Localisation tubulaire de la sécrétion de l'hippuran
 étudiée chez le rat par la technique de microponction.
 J. Physiol. (Paris), 58, 557, 1966.
- 111.- LEE J.B.
 Antihypertensive activity of kidney.Reno-medullary
 prostaglandins.
 New Engl. J. Med., 277, 1073, 1967.
- 112.- LEITER E.
 The effect of renal arterial catheterization on renal
 function in humans.
 J. Urol. (Baltimore), 93, 655, 1965.
- 113.- LEONHARDT K.O., et LANDES R.R.
 Oxygen tension of the urine and renal structures.
 New Engl. J. Med. 269, 115, 1963.
- 114.- LEVER A.F.
 The vasa recta and countercurrent multiplication.
 Acta med. scand., 178, supp. 434, 1, 1965.
- 115.- LEVER A.F., et KRIZ W.
 Countercurrent exchange between the vasa recta and
 the loop of Henle.
 Lancet (1), 1057, 1966.
- 116.- LEVY M.N. et IMPERIAL E.S.
 Oxygen shunting in renal cortical and medullary capil-
 laries.
 Amer. J. Physiol. 200, 159, 1961.
- 117.- LILIEN O.M., ONES S.G., MUELLER G.B.
 The mechanism of mannitol diuresis.
 Surg. Gynec. Obstet., 117, 221, 1963.
- 118.- LILIENFIELD L.S., et BRAUN W.E.
 Redistribution of renal blood flow during mannitol
 administration.
 Clin. Res., 10, 67, 1962.
- 119.- LILIENFIELD L.S., et MAGANZINI H.C.
 Regulation of medullary blood flow
 In C.R. 1er Congrès int. Néphrologie, Genève-Evian,

1960, 1, vol., Bâle, 1961, Karger, éd., p.13.

- 120.- LILIENFIELD L.S., MAGANZINI H.C., et BAUER M.H.

Blood flow in the renal medulla.

Circulat. Res., 9, 614, 1961.

- 121.- LILIENFIELD L.S., ROSE J.C., et LASSEN N.A.

Diverse distribution of red cells and albumin in the dog kidney.

Circulat. Res., 6, 810, 1958.

- 122.- LJUNGQVIST A.

The intrarenal arterial pattern in the normal and the diseased human kidney. A micro-angiographic and histologic study.

Acta med. scand., 174, supp. 401, 1963.

- 123.- LJUNGQVIST A.

Recherches expérimentales sur la microangiographie rénale.

In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1 vol., Paris 1966, Ed. Méd. Flammarion, p.43.

- 124.- LONGLEY J.B., BANFIELD W.G., et BRINDLEY D.C.

Structure of the rete mirabile in the kidney of the rat as seen with the electron microscope.

J. biophys. biochem. Cytol., 7, 103, 1960.

- 125.- LOWENSTEIN J., STEINMETZ P.R., EFFROS R.M.,
DEMEESTER M., CHASIS H., BALDWIN D.S., GOMEZ D.M.

The distribution of intrarenal blood flow in normal and hypertensive man.

Circulation, 35, 250, 1967.

- 126.- Mc DONALD R.H., GOLDBERG L.I., Mc NAY J.L., et
TUTTLE E.P. Jr.

Effects of dopamine in man : augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow.

J. clin. Invest., 43, 1116, 1964.

- 127.- MAWXELL M.H., BREED E.S., et SMITH H.W.

Significance of the renal juxtamedullary circulation in man.

Amer. J. Med. 9, 216, 1950.

128.- MAYERSON H.S.

The lymphatic system with particular reference to the kidney.

Surg. Gynec. Obstet., 116, 259, 1963.

129.- MEIER M., BRECHTELSBAUER H., et KRAMER K.

Differenzierung der Durchblutung des Nierenmarks.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 47, 1963.

130. MEIER M., BRECHTELSBAUER H., et KRAMER K.

Hämodynamik des Nierenmarks - IV - Mitteilung :
Farbstoffverdünnungskurven in verschiedenen
Abschnitten des Nierenmarks.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, 294, 1964.

131.- MELBIN J.

On-line correction of indicator-dilution curves.

J appl. Physiol., 23, 287, 1967.

132.- MICHIELSEN P., et VERBERCKMOES R.

La circulation rénale.

In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1 vol.,
Paris 1966, Ed. Méd. Flammarion, p.27.

133.- MITCHELL T.G.

Measurement of intrarenal blood flow.

Fed. Proc., 22, 218, 1963.

134.- MOFFAT D.B.

The fine structure of the interstitial cells of the medulla
of the rat kidney.

J. Anat. (Lond.), 99, 931, 1965.

135.- MOFFAT D.B.

The fine structure of the blood vessels of the medulla
with particular reference to the control of blood flow.

In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington
1966, (Abstracts) p.244.

136.- MOFFAT D.B.

The fine structure of the blood vessels of the renal
medulla with particular reference to the control of the
medullary circulation.

J. Ultrastruct. Res., 19, 532, 1967.

137.- MOFFAT D.B.

Medullary blood flow during hydropenia.
Nephron, 5, 1, 1968.

138.- MOFFAT D.B., et FOURMAN J.

The vascular pattern of the rat kidney.
J. Anat. (Lond.) 97, 543, 1963.

139.- MOREL F.

Current concepts in renal physiology.
In : Proc. 3rd., int. Congr. Nephrol., Washington
1966, vol. 1, Basel New York, Karger éd., p.1.

139 Bis.- MOREL F., AMIEL C., et FALBRIARD A.

Les mécanismes d'excrétion de l'eau par le rein étudiés
à l'aide d'eau tritiée chez le lapin au cours de l'épreuve
de diurèse interrompue.
Rev. franç. Etud. clin. Biol. 4, 773, 1959.

140.- MOREL F., GUINNEBAULT M., et AMIEL C.

Mise en évidence d'un processus d'échange d'eau par
contre-courant dans les régions profondes du rein de
hamster.
Helv. physiol. pharmacol. Acta. 18, 183, 1960.

141.- MOREL F., et LECHENE C.

Microinjections de sodium et d'inuline marqués dans
les capillaires du rein de Hamster.
II - Perméabilité au sodium des segments tubulaires
médulaires
Néphron 2, 219, 1965.

142.- MUEHRCKE R.C., ROSEN S., et VOLINI F.I.

The interstitial cells of the renal papilla : light and
electromicroscopic studies.
In Progress in Pyelonephritis, Davis Company, éd.,
Philadelphia 1965. p.422.

143.- MUNCK O.

Renal circulation in acute renal failure measured with
radioactive krypton 85 and Xenon 133.
In Acute renal failure. A symposium; 1 vol., Blackwell,
éd., Oxford 1964. p.15.

144.- MUNCK O., LADEFOGED J., et PEDERSEN F.

Renal cortical blood flow and cortical vascular volume
in human kidneys during ureteral obstruction.

In Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966,
(Abstracts) p.247.

145.- MUNKÁCSI I., et PALKOVITS M.

Volumetric analysis of glomerular size in kidneys of
mammals living in desert, semidesert or water-rich
environment in the Sudan.
Circulat. Res., 17, 303, 1965.

146.- MURPHY G.P., et GAGNON J.A.

The hemodynamic alterations induced by low molecular
weight dextran in normotension and hypotension - II -
Observed alterations in renal clearances and transport.
Invest. Urol. 1, 574, 1964.

147.- NASH F.D., et SELKURT E.E.

Effects of elevated ureteral pressure on renal blood
flow.
Circulat. Res., 14 et 15, supp. 1. 142, 1964.

148.- NILSSON O.

The adrenergic innervation of the kidney.
Lab. Invest., 14, 1392. 1965.

149.- NOONE J., et SWANN H.G.

Role of the vasa recta blood in gradient washout during
acute mannitol diuresis.
Fed. Proc., 25, 327, 1966.

150.- NOVIKOFF A.B.

The rat kidney : cytochemical and electron microscopic
studies.
In Biology of pyelonephritis, 1 vol., Little Brown and
Company, éd. Boston, 1960, p.113.

151.- OCHWADT B.

Durchflusszeiten von Plasma und Erythrocyten, intrare-
naler Hämatokrit und Widerstandsregulation der isolierten
Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 265, 112, 1957.

152.- OCHWADT B.

Relation of renal blood supply to diuresis.
Progr. cardiovasc. Dis., 3, 501, 1961.

153.- OCHWADT B.

The measurement of intrarenal blood flow distribution by wash-out technique.

In C.R. 2e Congrès int. Néphrologie, Prague, 1963, 1 vol., Amsterdam, 1964, Excerpta Medica, éd., p.62.

154.- OFSTAD J., LUND-JOHANSEN P., et KOLSAKER L.

Dye dilution measurement of renal blood flow in vivo and in glass models.

Scand. J. clin. Lab. Invest., 20, 281, 1967.

155.- OFSTAD J., LUND-JOHANSEN P., et KOLSAKER L.

Dye dilution measurement of the renal blood flow : observations of the down slope of the dye dilution curve.

Scand. J. clin. Lab. Invest., 20, 289, 1967.

156.- OLIVER J. et MACDOWELL M.

The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their correlation by means of structural functional equivalents.

J. clin. Invest., 40, 1093, 1961.

157.- OSVALDO L., et LATTA H.

Interstitial cells of the renal medulla.

J. Ultrastruct. Res., 15, 589, 1966.

157 Bis.- PAPPENHEIMER J.R. et KINTER W.B.

Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics.

Amer. J. Physiol., 196, 1115, 1959

158.- PEDERSEN F.

Renal cortical vascular volume in normal and diseased human kidneys.

In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966, (Abstracts) p.253.

159.- PEDERSEN F., et BAERENHOLDT O.

Mean circulation time and fastest circulation time for red cells and plasma in the human kidney measured by an external counting method.

Scand. J. clin. Lab. Invest., 18, 245, 1966.

160.- PEDERSEN F., BAUNØE B.O., BERTHELTSEN H.C.,
CHRISTIANSEN P., KEMP E., LADEFOGED J., et WINKLER K.

Renal blood flow and mean circulation time for red cells and plasma in acute renal failure.

- In Proc. Ist. Conf. europ. Dialysis Transplant. Assoc.,
1 vol. Amsterdam, 1964, Scheltema Holkema Publ., éd.,
p.77.
- 161.- PEDERSEN F., LADEFOGED J., DOUTHEIL U., et SELKURT F.
Circulation times in the dog kidney measured by external
counting technique and by a dye dilution method.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286, 36, 1965.
- 162.- PFEIFFER E.W., NUNGESSER W.C., IVERSON D.A.,
WALLERIUS J.F.
The renal anatomy of the primitive rodent, Aplodontia
refa, and a consideration of its functional significance.
Anat. Rec., 137, 227, 1960.
- 163.- PFEIFFER E.W., SCHMIDT-NIELSEN B., GERTZ K.H.,
WHEATLEY J.R. Jr.
Comparative anatomy of mammalian renal pelvis and
medulla.
In Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington 1966,
(Abstracts) p.254.
- 164.- PICARD D. et Mme CHAMBOST.
Sur les artérioles afférentes des glomérules juxta-
médullaires. Nature des dispositifs de régulation situés
à leur origine.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 146, 581, 1952.
- 165.- PIEL C.F., ROSSEL E., et CRAIG V.
Alterations induced by hydration and vasopressin on
ultrastructure of rat kidney.
Fed. Proc. 23, 572, 1964.
- 166.- PILKINGTON L.A., BINDER R., de HAAS J.C.M. et PITTS R.F.
Intrarenal distribution of blood flow.
Amer. J. Physiol. 208, 1107, 1965.
- 167.- PINTER G.G.
Extravascular albumin in dog kidney.
Fed. Proc. 25, 265, 1966
- 168.- PINTER G.G., et SHOHET J.L.
Origin of sodium concentration profile in the renal
medulla.
Nature (Lond.) 200, 955, 1963.

- 169.- PLAKKE R.K., et PFEIFFER E.W.
Blood vessels of Mammalian renal medulla.
Science, 146, 1683, 1964.
- 170.- POMERANTZ R.M., SLOTKOFF L.M., et LILIENFIELD L.S.
Histochemical and microanatomical differences between renal cortical and medullary interstitium.
In *Progress in Pyelonephritis*, 1 vol., David Company, éd., Philadelphia 1965. p.434.
- 171.- POTOCKI B.
Influence du passage à travers un cathéter sur la forme des courbes de dilution d'indicateur - 1^{er} Etalement des durées.
J. Physiol. (Paris), 59, 43, 1967.
- 172.- RENNER E., EDEL H.H., et BUCHBORN E.
Critical appraisal of the measurements of renal blood flow using inert gas mixtures.
In *C.R. 2e Congrès int. Nephrologie*, Prague 1963, 1 vol., Excerpta Medica Foundation éd., 1964, p.91.
- 173.- RETIK A.B., HOLLENBERG N.K., ROSEN S.M., MERRILL J.P. et MURRAY J.E.
Cortical ischemia in renal allograft rejection.
Surg. Gynec., Obstet., 124, 989, 1967.
- 174.- REUBI F.
Objections à la théorie de la séparation intra-rénale des hématies et du plasma (Pappenheimer).
Helv. med. Acta. 25, 516, 1958,
- 175.- REUBI F.
Les nouvelles méthodes de mesure du débit sanguin rénal.
In *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1 vol., 1965, Paris Ed. Méd. Flammarion, p.165.
- 176.- REUBI F.C., GOSSWEILER N., et GÜRTLER R.
Renal circulation in man studied by means of a dye-dilution method.
Circulation 33, 426, 1966.
- 177.- REUBI F.C., GOSSWEILER N., GÜRTLER R., et HUBER A.
The renal blood in acute renal failure.
In *Acute renal Failure. A symposium*, 1 vol., Blackwell,

éd., Oxford, 1964, p.25.

- 178.- REUBI F.C., VORBURGER C., et KELLER H.M.

The renal extraction of sodium para-aminohippurate in anemic subjects before and after a red cell transfusion. Clin. Sci., 23, 213, 1962.

- 179.- RHODIN J.A.G.

Fine structure of the peritubular capillaries of the human kidney .

In Progress in pyelonephritis, 1 vol., Davis, Company, éd., Philadelphia 1965, p.391.

- 180.- RIESELBACH R.E., KLAHR S., et BRICKER N.S.

Diffuse bilateral cortical necrosis. A longitudinal study of the functional characteristics of residual nephrons. Amer. J. Med. 42, 457, 1967.

- 181.- ROBINSON R.R., et OWEN E.E.

Intrarenal distribution of ammonia during diuresis and antidiuresis.

Amer. J. Physiol. 208, 1129, 1965.

- 182.- ROLLHAUSER H., KRIZ W., et HEINKE W.

Das Gefäß-System der Rattenniere

Z. Zellforsch. 64, 381, 1964.

- 183.- ROSEN S.M., TRUNIGER B.P., KRIEK., MURRAY J.E.,
et MERRILL J.P.

Intrarenal distribution of blood flow in the transplanted dog kidney : effect of denervation and rejection.

J. clin. Invest. 46, 1239, 1967.

- 184.- ROSEN S.M., TRUNIGER B., KRIEK H.R., OKEN D.E.,
MURRAY J.E., et MERRIL J.P.

Intrarenal distribution of blood flow in normal and auto-transplanted dog kidneys. Effet of hemorrhagic hypotension and mannitol.

J. clin. Invest., 44, 1092, 1965.

- 185.- ROUFFIGNAC C. de et MOREL F.

La perméabilité au sodium des différents segments du néphron étudiée chez le rat en diurèse saline à l'aide de microinjections intratubulaires de 22 Na.

Nephron 4, 92, 1967.

- 186.- RUIZ-GUINAZU A., PEHLING G., RUMRICH G., et ULLRICH K.J.
Glucose - und Mischsäurekonzentration an der Spitze des
vasculären Gegenstromsystems im Nierenmark.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 311, 1961.
- 187.- SADLER J.H., et TUTTLE E.P. Jr.
Thermodilution flow measurements in kidney tissue.
Circulation, 28, 795, 1963.
- 188.- SAKAI F., JAMISON R.L., et BERLINER R.W.
A method for exposing the rat renal medulla in vivo :
micropuncture of the collecting duct.
Amer. J. Physiol. 209, 663, 1965.
- 189.- SCAGLIONE P.R., DELL R.B., et WINTERS R.W.
Lactate concentration in the medulla of rat kidney.
Amer J. Physiol. 209, 1191, 1965.
- 190.- SCHEEL K.W., LANGILL A.W., et MILHORN H.T. Jr.
Correction of catheter distortion effects on mean transit
time-dye-dilution method.
J. appl. Physiol. 21, 1637, 1966.
- 191.- SCHIEVE J.F., CARHART J.W., WATMAN R.N., et
STOW R.W.
The distribution of blood flow in the kidney of the dog
J. Lab. clin. Med., 54, 943, 1959.
- 192.- SCHMIDT-NIELSEN B., et O'DELL R.
Structure and concentrating mechanism in the mammalian
kidney.
Amer. J. Physiol., 200, 119, 1961.
- 193.- SCHNERMANN J. et THURAU K.
Mikropunktionsversuche zum Verhalten der PAH-Konzen-
tration in vasa recta-Blut der Goldhamsterniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 283, 171, 1965.
- 194.- SCHROEDER E.T., SHEAR L., SANCETTA S.M., et
GABUZDA G.J.
Renal failure in patients with cirrhosis of the liver.
III - Evaluation of intrarenal blood flow by para-amino-
hippurate extraction and response to angiotensin.
Amer. J. Med., 43, 887, 1967.

- 195.- SEAR R., BLANDY J.P., et RITCHIE H.D.

The physical basis of the use of Rubidium-86 to measure renal blood flow by external scintillation counting.
Brit. J. Urol., 37, 493, 1965.

- 196.- SELKURT E.E.

Renal blood flow and renal clearances during hemorrhage and hemorrhagic shock.
In Shock pathogenesis and therapy. An international Symposium, 1 vol., Stockholm 1961, Springer éd., 1962, p.145.

- 197.- SELKURT E.E.

The renal circulation
In Handbook of Physiology : Circulation- vol 11, Washington, D.C., Amer.Physiol. Soc., 1963, p.1457.

- 198.- SELKURT E.E.

Effect of ureteral blockade on renal blood flow and urinary concentrating ability.
Amer. J. Physiol., 205, 286, 1963.

- 199.- SELKURT E.E., et ELPERS M.J.

Influence of hemorrhagic shock on renal hemodynamics and osmolar clearance in the dog.
Amer. J. Physiol., 205, 147, 1963.

- 200.- SELKURT E.E., WOMACK I., et DAILEY W.N.

Mechanism of natriuresis and diuresis during elevated renal arterial pressure.
Amer. J. Physiol., 209, 95, 1965.

- 201.- SERRATTO M., FLANAGAN C.L., et EARLE D.P.

Blood supply and distribution of albumin and red cells in rabbit kidney.
Amer. J. Physiol. 202, 805, 1962.

- 202.- SHALDON S., HIGGS B., CHIANDUSSI L., WALKER G., GARSENSTEIN M. et RYDER J.

Measurement of renal blood flow in man with the use of indocyanine green infused into the renal artery.
J. Lab. clin. Med. 60, 954, 1962.

- 203.- SHALDON S., RAE A.I., ROSEN S.M., SILVA H., et WALKER J.G.

Renal circulation in acute renal failure.

In Acute renal failure. A symposium, 1 vol, Blackwell, éd., Oxford 1964, p.35.

- 204.- SHALDON S., SILVA H., LAWSON T.R., et WALKER J.G.
Measurement of renal red cell and plasma transit times in acute renal failure.
Proc. Soc. exp. Biol., (N.Y.), 112, 359, 1963.
- 205.- SHUSTER A., ALEXANDER E.A., LAJONE R.C. et LEVINSKY N.G.
Renal blood flow, sodium excretion and concentrating ability during saline infusion.
Amer. J. Physiol., 211, 1181, 1966.
- 206.- SLOTKOFF L.M., EISNER G.M., et LILIENFIELD L.S.
PAH extraction ratio, an index of renal medullary blood flow.
Clin. Res., 12, 259, 1964.
- 207.- SLOTKOFF L.M., et LILIENFIELD L.S.
Extravascular renal albumin.
Amer. J. Physiol. 212, 400, 1967.
- 208.- SMITH G.T.
Renal vascular patterns in man.
J. Urol. (Baltimore), 89, 275, 1963.
- 209.- SMITH H.W.
The kidney. Structure and function in health and disease 1 vol. 1049 p., New York, 1951, Oxford University Press, éd.
- 210.- SPERBER I.
Studies on the mammalian kidney.
Zool. Bidr. Upps. 22, 249, 1944.
- 211.- STATIUS van EPS L.W., SCHOUTEN H., LA PORTE-WIJSMAN L.W., et STRUYKER BOUDIER A.M.
The influence of red blood cell transfusion on the hyposthenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia.
Clin. Chim. Acta. 17, 449, 1967.
- 212.- STEINHAUSEN M.
In vivo-Beobachtungen an der Nierenpapille von Goldhamstern nach intravenöser lissamingrün-Injektion.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, 195, 1964.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, 195, 1964.

213.- STEPHENSON J.L.

Ability of counter flow systems to concentrate.
Nature (Lond.), 206, 1215, 1965.

214.- SULLIVAN L.P.

Ammonium excretion during stopped flow : a hypothetical
ammonium countercurrent system.
Amer. J. Physiol., 209, 273, 1965.

215.- SWANN H.G.

Circulation of plasma protein in the kidney.
Fed. Proc. 26, 438, 1967.

216.- SWANN H.G., et NANNINGA L.B.

In Proc. of the XXII Congress of Physiol. Sci., Amsterdam 1962, Excerpta Medica, éd., Abst. N° 236-237.

217.- THOENES W.F.

Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur
Funktion-Teil II - Funktionseinheit : Henlesche Schleife-
Sammelrohr.
Klin. Wschr., 39, 827, 1961.

218.- THORBURN G.D., KOPALD H.H., HERD J.A., HOLLENBERG M.
O'MORCHOE C.C.C., et BARGER A.C.

Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined
with krypton 85 in the unanesthetized dog.
Circulat. Res., 13, 290, 1963.

219.- THURAU K.

Fundamentals on renal circulation.
In C.R. 2e Congrès int. Néphrologie, Prague, 1963,
1 vol., Amsterdam 1964, Excerpta Medica, éd., p.51.

220.- THURAU K.

Renal hemodynamics.
Amer. J. Med., 36, 698, 1964.

221.- THURAU K.

Influence of sodium concentration at macula densa cells
on tubular sodium load.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 139, 388, 1966.

222.- THURAU K. et DEETJEN P.

Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen.
Bedeutung der Hämodynamik des Nierenmarkes für die
Harnkonzentrierung. Mit einem theoretischen Beitrag
von H. GUNZLER : "Gegenstromsystem mit Stoffzufuhr
durch die Aussenwände".
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 567, 1962

223.- THURAU K., DEETJEN P., et KRAMER K.

Hämodynamik des Nierenmarks. II Mitteilung -
Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem
Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen,
Wasserdiurese und osmotischer Diurese.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 270, 270, 1960.

224.- THURAU K., KRAMER K., DEETJEN P., et BRECHTELSBAUER H.

Renal medullary blood flow and its relation to renal
function.
Fed. Proc., 19, 360, 1960.

225.- THURAU K., SUGIURA T., et LILIENFIELD L.S.

Micropuncture of renal vasa recta in hydropenic hamsters
Clin. Res., 8, 383, 1960.

226.- THURAU K., et WOBER E.

Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsände-
rungen in der Niere. Mikropunktionsmessungen der
Drucke in Tubuli and peritubulären Capillaren der
Rattenniere bei Änderungen des arteriellen Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 274, 553, 1962.

226 Bis.- TRISTANI F.E. et COHN J.N.

Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic
failure : effect of volume expansion.
J. clin. Invest., 46, 1894, 1967.

227.- TRUETA J., BARCLAY A.E., DANIEL P.M., FRANKLIN K.J.,
et PRICHARD M.M.L.

Studies of the renal circulation.
1 vol. 187 p. Springfield, 1947, Thomas, éd.

228.- TRUNIGER B.

Renale Hämodynamik und hämorrhagische hypotension
Klin. Wschr., 44, 857, 1966.

- 229.- TUTTLE E.P. Jr, FOSTER R.S. et SADLER J.H.
Measurement of renal blood flow by Kr 85 washout curves.
Circulation, 28, 819, 1963.
- 230.- TUTTLE E.P. Jr, et SADLER J.H.
Local renal tissue fluid turnover rates by thermal washout technique.
In Proc. 3rd. int. congr. Nephrol., Washington 1966, (Abstracts) p.287.
- 231.- ULLRICH K.J., KRAMER K., BOYLAN J.W.
Present knowledge of the counter-current system in the mammalian kidney.
Progr. cardiovasc. Dis., 3, 395, 1961.
- 232.- ULLRICH K.J., PEHLING G., et ESPINAR-LAFUENTE M.
Protein and sodium concentration within the vasa recta during antidiuresis.
In C.R. 1er Congrès int. Néphrologie, Genève-Evian, 1960, 1 vol. Bâle, 1961, Karger, éd., p.13.
- 233.- ULLRICH K.J., PEHLING G. et ESPINAR-LAFUENTE M.
Wasser und Elektrolytfluss im vasculären Gegenstromsystem des Nierenmarkes. Mit einem theoretischen Beitrag von R. SCHLOGL: "Salztransport durch ungeladene Porenmembranen".
Pflügers Arch. ges. Physiol., 273, 562, 1961.
- 234.- ULLRICH K.J., PEHLING G., et STOCKLE H.
Hämoglobinkonzentration, Erythrocytenzahl und Hämatokrit im vasa recta Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 273, 573, 1961.
- 235.- VAAMONDE C.A., VAAMONDE L.S., MOROSI H.J., KLINGLER E.L. Jr. et PAPPER S.
Renal concentrating ability in cirrhosis. - 1 - Changes associated with clinical status and course of the disease
J. Lab. clin. Med., 70, 179, 1967.
- 236.- VASSALLI P., et RICHET G.
Necrose corticale et insuffisance rénale aiguë des états de choc.
In C.R. 1er Congrès int. Néphrologie, Genève-Evian 1960, 1 vol. Bâle 1961, Karger, éd., p.236.

- 237.- VEREESTRAETEN P., MYTTENAERE M. de et LAMBERT P.P.
 Réduction de la natriurèse par la perfusion de protéines
 dans l'artère rénale du chien.
 Néphron 3, 103, 1966.
- 238.- WEISS F.R., ANAYA A. et HENNIGAR G.R.
 A quantitative study of the finer arterial channels of the
 human kidney.
 Lab. Invest., 13, 1230, 1964.
- 239.- WILDE W.S., THURAU K., SCHNERMANN J., et PRCHAL K.
 Counter current multiplier for albumin in renal papilla.
 Pflügers Arch. ges. Physiol., 278, 43, 1963.
- 240.- WILDE W.S. et VORBURGER C.
 Albumin-Evans blue profile in kidney vasa recta analyzed
 by photometric microscopy.
 Fed. Proc., 25, 327, 1966.
- 241.- WILDE W.S. et VORBURGER C.
 Albumin multiplier in kidney vasa recta analyzed by
 microspectrophotometry of T-1824
 Amer. J. Physiol., 213, 1233, 1967.
- 241 Bis.- WINTERS R.W.
 Aerobic and anaerobic metabolism of the inner medulla
 of the kidney.
 In Renal metabolism and epidemiology of some renal
 diseases, 1 vol., 344p. York, Pa. : Maple, 1964,
 p.100.
- 242.- WIRZ H.
 Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille.
 Helv. physiol. pharmacol. Acta, 11, 20, 1953.
- 243.- WIRZ H., HARGITAY B., et KUHN W.
 Lokalisation des Konzentrationsprozesses in der Niere
 durch direkte Kryoskopie.
 Helvet. physiol. pharmacol. Acta, 9, 196, 1951.
- 244.- WRIGHT H.K, et GANN D.S.
 Relationship of blood pressure to renal concentrating
 defect in hemorrhagic shock.
 Amer. J. Physiol., 209, 999, 1965.

245.- YOUNG D. et WISSIG S.L.

A histologic description of certain epithelial and vascular structures in the kidney of the normal rat.
Amer. J. Anat., 115, 43, 1964.

246.- ZIERLER K.L.

Circulation times and the theory of indicator-dilution methods for determining blood flow and volume.
In Handbook of physiology : Circulation vol I, Washington, D.C., Amer. Physiol. Soc., 1962, p. 585

